

UNIVERSITÉ DE MONTRÉAL

**ÉTUDE POLYSOMNOGRAPHIQUE COMPARATIVE DU SOMMEIL
D'ENFANTS SOUFFRANT DU SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE
ET DE SUJETS CONTRÔLES**

PAR
MONIQUE DESJARDINS, BSc, MD

MÉMOIRE
PRÉSENTÉ
À LA FACULTÉ DES ÉTUDES SUPÉRIEURES
EN VUE DE L'OBTENTION DU GRADE DE MAÎTRISE
EN SCIENCES BIOMÉDICALES

Décembre 2005

Copyright, Monique Desjardins, 2005



W

4

U58

2006

v. 148

AVIS

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

NOTICE

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé
Étude Polysomnographique comparative du sommeil d'enfants souffrant du syndrome de
Gilles de la Tourette et de sujets contrôles

Présenté par:
Monique Desjardins, BSc, md

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes:

Docteur Pierre Blanchet, md, neurologue
Président rapporteur

Docteur Paul Lespérance, md, psychiatre
Directeur de recherche

Docteur Martin Tremblay, md, psychiatre
Membre du jury

RÉSUMÉ

Cette étude vise à objectiver la présence de troubles du sommeil dans le syndrome de Gilles-de-la-Tourette (SGT). Les symptômes du SGT, liés à une dysrégulation du contrôle volontaire, incluent les tics, l'hyper-activité, l'inattention, les obsessions, les compulsions, l'impulsivité et l'automutilation. Les études polysomnographiques confirment l'existence de troubles du sommeil. Ces résultats ne peuvent être généralisés compte tenu d'un faible échantillonnage et des cohortes hétérogènes pour la gravité, les comorbidités, la médication, et l'âge. Ils ne tiennent pas compte de la structure dynamique du sommeil et du caractère fluctuant du SGT pendant les périodes prépubertaire, adolescente et adulte. Un taux de prévalence de 20% à 50% est rapporté.

Hypothèse : Le SGT altère les mécanismes de régulation de l'éveil et du sommeil.

Méthode: Un questionnaire et les mesures polysomnographiques, incluant les micro-éveils, de neuf patients, âgés entre 8 et 14 ans ($\underline{M} = 11,3$; $\underline{ET} = 1,8$), sont comparés à neuf sujets sains ($\underline{M} = 10,2$; $\underline{ET} = 2,2$) enregistrés durant deux nuits consécutives en laboratoire.

Résultats: Les patients présentent plus de stade 2, de micro-éveils et d'éveil après l'endormissement en stade NREM ($p \leq 0,05$). L'efficacité du sommeil et la stabilité du stade NREM sont diminués ($p \leq 0,10$). **Conclusions:** Les enfants SGT, sans comorbidités secondaires, présentent une instabilité de l'homéostasie du sommeil NREM mise en évidence par les micro-éveils pathologiques. Ces anomalies augmenteraient en fonction de la gravité du SGT. Nous croyons qu'elles sont secondaires au délai de maturation des noyaux gris centraux plutôt qu'à l'immaturité prépubertaire du SNC.

Mots-clés: Syndrome de Gilles-de-la-Tourette, parasomnie NREM, instabilité du sommeil, macrostructure, micro-éveil, polysomnographie, noyaux gris centraux.

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate sleep disorders in Tourette Syndrome (TS). A dysregulation of voluntary control is suspected to explain TS symptoms including tics, hyperactivity, attention deficit, obsessions, compulsions, impulsivity and self-mutilation. Polysomnographic studies have confirmed the presence of sleep disorders in TS patients. However, results cannot be generalized due to small sample sizes and heterogeneity of diagnosis, comorbidities, medication and age among cohorts. They also do not take into account the dynamic structure of sleep and the fluctuation of TS symptoms across childhood, puberty and adulthood. Estimates of prevalence of sleep disorders in TS patients range between 20% and 50%.

Hypothesis : TS affects regulatory mechanisms of wakefulness and sleep. **Method:** Sleep questionnaires and polysomnographic data, including micro-arousals, of nine patients aged between 8 and 14 ($\underline{M} = 11,3$; $\underline{SD} = 1,8$) are compared to nine matched controls ($\underline{M} = 10,2$; $\underline{SD} = 2,2$) recorded during two consecutive nights in a sleep laboratory.

Results: TS patients show more stage II sleep, micro-arousals, and wake after sleep onset in NREM ($p \leq 0,05$). Sleep efficiency and NREM stability are reduced ($p \leq 0,10$).

Conclusion: TS children of light to moderate severity and with little comorbidities, present NREM instability shown by the presence of pathologic micro-arousals. We suspect sleep disruption to increase according to severity of TS symptoms. We hypothesize this sleep instability to be secondary to a maturational delay in the basal ganglia rather than to CNS immaturity found in prepubertal children.

Keywords: Tourette Syndrome, NREM parasomnia, sleep instability, macrostructure, micro-arousal, polysomnographic studies, basal ganglia.

TABLE DES MATIÈRES

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT.....	IV
TABLE DES MATIÈRES.....	V
LISTE DES TABLEAUX.....	VII
LISTE DES FIGURES	VIII
LISTE DES SIGLES	IX
DÉDICACE	XI
REMERCIEMENTS	XII
1 INTRODUCTION.....	1
2 CONTEXTE THÉORIQUE	5
2.1 PHÉNOMÉNOLOGIE.....	5
2.1.1 <i>Anomalies motrices</i>	6
2.1.2 <i>Anomalies perceptuelles</i>	7
2.1.3 <i>Anomalies neuropsychiatriques</i>	7
2.2 ÉPIDÉMIOLOGIE	8
2.3 PATHOGÉNÈSE	9
2.4 NEURO-ANATOMIE DES CIRCUITS CORTICOSTRIATO-THALAMOCORTICAUX	12
2.4.1 <i>Voies cortico-striatales</i>	12
2.4.2 <i>Voies striato-thalamiques</i>	14
2.4.3 <i>Voies thalamo-corticales</i>	15
2.4.4 <i>Neurobiologie des comportements stéréotypés</i>	16
2.5 NEUROPATHOLOGIE	19
2.5.1 <i>Données probantes d'anomalies sous-corticales</i>	20
2.5.1.1 <i>Données indirectes</i>	20
2.5.1.2 <i>Données directes</i>	21
2.5.2 <i>SGT et les voies corticostriato-thalamiques</i>	22
2.5.3 <i>Pathobiologie de la neurotransmission</i>	23
2.6 SOMMEIL	24
2.6.1 <i>Neurophysiologie du sommeil</i>	25
2.6.1.1 <i>Neuro-anatomie de la vigilance</i>	25
2.6.1.2 <i>L'architecture du sommeil</i>	27
2.6.1.3 <i>Hierarchie de l'éveil dans les processus de sommeil</i>	29
2.6.1.5 <i>Nature des micro-éveils spontanés, perturbateurs et pathologiques</i>	30
2.6.1.6 <i>Parasomnies du sommeil NREM</i>	32
2.6.2 <i>SGT et données probantes</i>	33
2.6.2.1 <i>Mesures polysomnographiques</i>	33
2.6.2.2 <i>Activité motrice durant le sommeil</i>	36
2.7 OBJECTIFS DE LA PRÉSENTE ÉTUDE	38

3 MÉTHODOLOGIE	40
3.1 PARTICIPANTS.....	40
3.2 INSTRUMENTS DE MESURE	43
3.2.1 Mesures développementales et psychopathologiques.....	43
3.2.1.1 Questionnaire semi-quantitatif des troubles du sommeil.....	44
3.2.2 Mesures polysomnographiques.....	44
3.2.3 Mesures statistiques.....	45
3.3 DÉROULEMENT DE L'ÉTUDE.....	45
4 RÉSULTATS.....	47
4.1 DONNÉES PSYCHOPATHOLOGIQUES	47
4.1.1 Mesure de la comorbidité primaire	47
4.1.2 Mesures des comorbidités secondaires.....	48
4.1.3 Troubles du sommeil et questionnaire QPTS.....	50
4.2 DONNÉES POLYSOMNOGRAPHIQUES.....	51
4.2.1 Analyse de la macrostructure du sommeil.....	51
4.2.2 Phénomènes d'éveils.....	52
5 DISCUSSION GÉNÉRALE.....	54
5.1 RAPPEL DES PRINCIPAUX RÉSULTATS.....	54
5.1.1 Psychopathologie des enfants atteints de SGT.....	54
5.1.2 Mesures de la variable principale: le sommeil.....	55
5.2 CONTRIBUTION DE LA RECHERCHE.....	56
5.3 LIMITES DE L'ÉTUDE ET RECHERCHES FUTURES	58
APPENDICE A	61
APPENDICE B.....	67
LISTE DES RÉFÉRENCES	71

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 2.6.2.1: COHORTES DE CINQ ÉTUDES POLYSOMNOGRAPHIQUES	33
TABLEAU 2.6.2.2: COHORTES DE SEPT ÉTUDES POLYSOMNOGRAPHIQUES	34
TABLEAU 2.6.2.3: PRÉSENCE DE TICS DURANT LE SOMMEIL	37
TABLEAU 3.1.1: CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES SUJETS ATTEINTS DU SGT	41
TABLEAU 3.1.2: CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES DES SUJETS SAINS	42
TABLEAU 3.1.3: CARACTÉRISTIQUES DÉMOGRAPHIQUES DES SUJETS DE RECHERCHE.....	42
TABLEAU 3.2.1.1: QUATRE COHORTES D'ENFANTS DU NORTH DAKOTA	44
TABLEAU 4.1.2: NIVEAUX DES COMORBIDITÉS	48
TABLEAU 4.2.1: SOMNOGRAPHIES	52
TABLEAU 4.2.2: PHÉNOMÈNES D'ÉVEIL	53

Liste des Figures

FIGURE 4.1.1: QUESTIONNAIRE YBOCS	47
FIGURE 4.1.3: QUESTIONNAIRE QPTS	50

LISTE DES SIGLES

AChE	Acétylcholinestérase
CAP	Cyclic Alternating Pattern
DA	Dopamine
ECG	Électro-cardiogramme
EEG	Électro-encéphalogramme
EMG	Électro-myogramme
EOG	Électro-oculogramme
GABA	Gamma-Amino-Butyric Acid
GH	Growth Hormone
GPe	Globus Pallidus pars externa
GPI	Globus Pallidus pars interna
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
ME	Micro-Éveil
NE	Nor-Épinéphrine
NGC	Noyaux Gris Centraux
NREM	Non Rapid Eye Movement
NST	Noyau Sous-Thalamique
PAT	Phase d'Activation Transitoire
PET	Positron Emission Tomography
REM	Rapid Eye Movement
SGT	Syndrome de Gilles de la Tourette
SMT	Stimulation Magnétique Transcranienne
SNA	Système Nerveux Autonome
SNC	Système Nerveux Central
SNpr	substantia nigra pars reticulata
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography
TA	Tension Artérielle
THADA	Trouble d'Hyper-Activité et Déficit de l'Attention
TOC	Trouble Obsessionnel Compulsif

TSSS	Tourette Syndrome Severity Scale
5-HT	Sérotonine
WCST	Wisconsin Card Sorting Test

DÉDICACE

À LA MÉMOIRE DE JEAN CHARBONNEAU, 1948 – 2001,
Médecin-psychiatre, humaniste, homme de sciences,
Mentor en neuro-psychiatrie.

Aux enfants ayant participé au protocole de recherche sur le sommeil.

REMERCIEMENTS

Un mémoire de maîtrise représente la synthèse de plusieurs années de travail. Il ne saurait être mené à bien sans le concours de personnes essentielles au cheminement requis pour développer des aptitudes à la recherche. J'aimerais tout d'abord remercier mon directeur de maîtrise, docteur Paul Lespérance, psychiatre, professeur au Département de Psychiatrie et Directeur du Programme d'Études post-doctorales en Psychiatrie de l'Université de Montréal pour son encadrement au cours des différentes étapes de ce projet de maîtrise. Je tiens à lui exprimer ma reconnaissance pour sa confiance et son investissement dans l'élaboration du protocole de recherche et la production des analyses subséquentes. L'autonomie qu'il m'a accordée tout au long du mon travail et la souplesse qu'il a démontré au niveau de l'organisation du projet m'ont permis d'apprendre et de développer des compétences de chercheure pour lesquelles je lui suis grandement redevable.

En deuxième lieu, je tiens à exprimer ma gratitude au docteur Sylvain Chouinard, neurologue et clinicien à la clinique du Tourette de l'Hôpital Ste-Justine. Sans son implication enthousiaste, il aurait été tout à fait impossible de recruter des patients. Je tiens également à le remercier pour le modèle de médecin clinicien, infatigable et empathique à la cause des enfants Tourette, qu'il représente auprès des patients, leur famille, les externes, les résidents et les collègues qui le côtoient.

J'aimerais aussi remercier Mme Manon Robert, technicienne en polysomnographie et étudiante au niveau maîtrise, pour sa disponibilité, le recrutement des sujets contrôles et le support technique. Je remercie également le docteur Donald Bouthillier, Ph.D., professeur associé au département de psychologie de l'Université du Québec à Montréal, clinicien-chercheur en psychologie au service de Médecine Psychosomatique et Consultation Liaison et psychométricien au Centre de Recherche de

l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal pour sa rigueur, ses commentaires éclairés et ses avis statistiques durant la rédaction de ce mémoire de maîtrise.

Je remercie les membres du service de Médecine Psychosomatique et Consultation Liaison de l'Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, dont le docteur Pierre Verrier, psychiatre, qui ont permis par leur disponibilité et leurs encouragements, la poursuite du travail de rédaction à mon retour de fellowship au Memorial Sloan Kettering Cancer Center de New York, aux États-Unis. Je termine ces remerciements en exprimant toute ma gratitude à mon conjoint, Louis Ayotte, pour sa patience, son réconfort et son soutien discret mais constant et sans qui cette aventure dans le domaine de la médecine, de la psychiatrie et de la recherche aurait été un long périple rigoureux et certainement exigeant alors qu'il l'a transformé en un échange joyeux, stimulant et valorisant.

1 Introduction

L'intérêt d'étudier le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) du point de vue psychiatrique plutôt que neurologique est multiple. D'abord, son étude approfondie ouvre une fenêtre sur la localisation d'une dysfonction développementale fine, sans avoir à composer avec les atteintes neurologiques diffuses et globales retrouvées dans la plupart des syndromes génétiques envahissants. En outre, les patients SGT présentent fréquemment des co-morbidités psychiatriques dites primaires: le trouble d'hyper-activité et déficit de l'attention (THADA) et le trouble obsessionnel compulsif (TOC). Or, l'avancée récente de nos connaissances en neurosciences nous permet de postuler des liens avec plus de certitude et de précision entre structures neurologiques et troubles psychiatriques. Ce lien complexe est difficile à établir dans les pathologies dites purement psychiatriques alors que la dysfonction des noyaux gris centraux (NGC) du SGT suggère déjà une base neuronale pour ces anomalies. Enfin, les patients SGT porteurs d'une symptomatologie modérée ou grave sont à risque de développer des co-morbidités psychiatriques secondaires, telles que la dépression majeure, la phobie sociale et les dépendances aux substances. Aussi, toute contribution originale aux connaissances actuelles peut conduire à de nouvelles avenues thérapeutiques pour soulager ces patients.

Le syndrome de Gilles de la Tourette est connu depuis au moins 200 ans. Il est décrit pour la première fois dans la presse médicale en 1825 par Itard¹. Dès 1885, le neurologue français Georges Gilles de la Tourette² en recense les caractéristiques neurologiques et présente une série de cas. Depuis le début des années 60, la phénoménologie clinique des tics a été amplement explorée et décrite comme en font foi les nombreuses publications^{3,4,5}. Ainsi, les sujets atteints présentent plus que des mouvements et vocalisations involontaires. Le SGT regroupe des troubles liés principalement au contrôle volontaire tels que l'hyper-activité, le déficit attentionnel, les symptômes obsessionnels-compulsifs, les crises de rage, et les comportements auto-mutilatoires. L'étiologie de ces symptômes pourrait également être impliquée dans les troubles du sommeil rapportés par des études questionnaires⁶ et des observations cliniques^{7,3,4}. Allen et coll. (1992)⁸ estimaient une prévalence de 20% à 50% de troubles du sommeil, dont les plus souvent

cités sont: le somnambulisme, les terreurs nocturnes, les troubles de l'endormissement, les réveils précoces, l'incapacité à faire des siestes, l'énurésie et les éveils nocturnes fréquents. Le sommeil de ces patients a été évalué principalement par l'analyse de cas cliniques et des études questionnaires. Bien qu'il existe plusieurs publications concernant le sommeil chez les sujets SGT, peu d'études avaient pour but d'objectiver les problèmes rapportés à l'aide de polysomnographies en laboratoire avec et sans sujets contrôles.

Or, la recension des études polysomnographiques ne laisse aucun doute sur l'existence d'anomalies du sommeil dans une portion des sujets atteints du SGT, enfants et adultes. Par contre, l'étiologie de ces anomalies reste encore inexpliquée, bien que des facteurs neurochimiques (5-HT, DA, NE)⁹ et hormonaux (GH) aient été considérés¹⁰. Plusieurs auteurs évoquent l'hypothèse d'une parasomnie du sommeil NREM ("*disorder of arousal*")^{161, 162, 10, 11} secondaire au délai de maturation du SNC¹⁵⁹. D'autres auteurs postulent une étiologie secondaire à des facteurs associés, tel que le THADA, la médication psycho-stimulante²³, le syndrome d'impatience musculaire¹⁶⁰ ou la persistance de tics durant le sommeil^{159,155}.

Par ailleurs, il a été démontré^{12, 13} que l'insuffisance de sommeil augmente le risque de symptômes d'hyperactivité et d'inattention dans une cohorte d'enfants pré-pubères. Certaines interventions, par exemple l'exérèse des adénoïdes, montrent que ce traitement spécifique de l'apnée du sommeil améliore, voire guérit, le THADA chez un sous-groupe¹⁴ de patients d'âge pédiatrique. Aussi, nous pourrions soupçonner que la fréquence et l'intensité des tics, ainsi que les troubles liés au comportement diurne des patients atteints du SGT sont influencés par la qualité du sommeil. Inversement, nous pourrions postuler que la qualité du sommeil est affectée par la persistance de tics moteurs ou vocaux durant les diverses phases de sommeil, tel que suggéré par les études polysomnographiques citées^{159, 163, 164, 165, 166}.

Comme ce résumé des écrits l'indique, l'étiologie des troubles du sommeil chez ces patients est toujours un sujet de débat. Les études recensées rapportent, pour la plupart, des paramètres macro-structuraux, c'est-à-dire les pourcentages des stades NREM et

REM. Elles présentent des résultats contradictoires et la trop grande hétérogénéité des échantillons (diagnostic, gravité, comorbidité, statut pharmacologique) empêche toute comparaison. En effet, même les études chez des sujets normaux indiquent que les caractéristiques du sommeil du nouveau-né, du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent évoluent considérablement au cours de la maturation. Ces caractéristiques sont multiples et incluent les rythmes ultradiens et circadiens, les caractéristiques EEG des différents stades, les variables en relation avec le sommeil telles que les rythmes respiratoires et cardiaques, les évolutions de la température, et les sécrétions endocriniennes. On peut donc se questionner sur la validité des comparaisons et méta-analyses de cohortes hétérogènes pour l'âge. Finalement les sujets sont, pour la plupart, difficilement comparables même à l'intérieur des études, compte tenu d'une trop large fourchette d'âge (8-23 ans, 11-32 ans, 18-52 ans), ce qui occulte la structure normalement dynamique du sommeil durant les périodes pré-pubertaire et adolescente, et le caractère fluctuant du syndrome de Gilles-de-la-Tourette en fonction de la maturation anormale du SNC. S'il s'avérait que les troubles du sommeil soient présents d'une manière indépendante aux comorbidités attribuées au syndrome et qu'ils influencent l'expression de la symptomatologie diurne, nous aurions alors une base pour justifier l'investigation systématique des troubles du sommeil et un traitement plus adéquat, ciblant le sommeil lui-même plutôt que les symptômes connus pour fluctuer selon le niveau de stress et de vigilance du patient durant le jour.

Dans ce mémoire, nous reverrons le corpus des connaissances. Les mécanismes physiopathologiques du SGT ont été clarifié à l'aide de l'imagerie fonctionnelle du cerveau *in vivo* et d'études neurophysiologiques des stéréotypies chez les rongeurs¹⁵. En outre les avancées technologiques récentes ont ouvert une nouvelle voie d'analyse des phénomènes d'éveil durant le sommeil ce qui permet d'évaluer l'instabilité du sommeil à l'échelle de la microstructure. Nous désirons synthétiser la neuropathologie du SGT pour observer son impact potentiel sur le sommeil.

Il nous est apparu essentiel de formaliser notre recherche en tenant compte des lacunes recensées dans le corpus scientifique, c'est-à-dire de composer une cohorte de patients

homogène pour l'âge, de les comparer à une cohorte similaire sans pathologie du sommeil et en bonne santé, et finalement d'obtenir des résultats polysomnographiques couvrant les éléments de la macrostructure en tenant compte des phénomènes de micro-éveils durant le sommeil. Nous croyons qu'une étude détaillée, ciblant un groupe d'âge où l'immaturation des structures sous-corticales présente une période critique pour la manifestation des symptômes du SGT, nous permettra d'objectiver les troubles du sommeil liés à la respiration (hypopnée, apnée, ronflement) et aux parasomnies, aux modifications de paramètres neurophysiologiques autonomiques (T.A., rythme cardiaque et respiratoire, tonus musculaire) et au syndrome d'impatience musculaire¹⁶. Une meilleure catégorisation de la qualité du sommeil nous permettra ainsi d'en observer l'impact sur la fréquence et l'intensité des symptômes diurnes du SGT.

Notre hypothèse principale est que le sommeil des enfants SGT est plus instable que les enfants en bonne santé. Notre hypothèse secondaire est que l'anomalie du sommeil est dû au délai de maturation des NGC des enfants SGT plutôt qu'à l'immaturation globale du SNC des enfants prépubères. Nous nous attendons donc à trouver une différence entre les deux groupes pour les mesures polysomnographiques. Ainsi, nous avons rédigé un devis de recherche pour une étude pilote nous permettant de comparer des enfants prépubères atteints du SGT sans comorbidité significative et sans médication avec des enfants du même âge, sans trouble du sommeil et en bonne santé.

2 Contexte théorique

La recension des écrits sur le syndrome de Gilles-de-la-Tourette se découpe en quatre parties. Premièrement, nous révisons l'étendue de la phénoménologie du syndrome. Deuxièmement, nous synthétisons les articles centrés sur l'épidémiologie des tics dans la population générale et les principales études génétiques des populations à risque. Troisièmement, les articles portant sur la neurophysiologie apportent des éclaircissements quant aux structures et neurotransmetteurs impliqués à partir des récentes découvertes en imagerie, en neurophysiologie et en biochimie moléculaire. Enfin, la dernière partie de cette recension regroupe les articles-clés décrivant l'architecture du sommeil. Nous revoyons les paramètres de la macrostructure telle qu'elle a été définie par Rechtschaffen et Kales¹⁷. Ensuite, nous décrivons la microstructure du sommeil qui délimite l'activité intrinsèque des processus homéostatiques neuronaux et module l'alternance des cycles de sommeil. Une telle synthèse était nécessaire afin de mieux situer notre hypothèse de recherche et d'étoffer la discussion qui suivra portant sur les résultats obtenus par notre étude pilote.

2.1 Phénoménologie

Bien que la symptomatologie du SGT ait été identifiée depuis plus de deux siècles, les observations cliniques des 40 dernières années sur un grand nombre de patients ont permis de découvrir des caractéristiques nouvelles et de raffiner le diagnostic. Il n'existe aucun test diagnostique, mais le mode d'apparition et l'évolution du syndrome sont cliniquement reconnaissables chez tous les patients.

L'âge moyen d'apparition est de 7 ans, les patients prédisposés peuvent présenter des symptômes dès l'âge de deux ans. Dans les cas légers à modérés, l'intensité des tics est maximale en période pré-pubère et disparaît ou diminue significativement vers la fin de la deuxième décennie de vie vers 19-20 ans.

2.1.1 Anomalies motrices

Les tics moteurs simples sont habituellement les premiers symptômes à survenir. Ils se caractérisent par de simples mouvements répétitifs impliquant les yeux (par ex.: clignements), le visage et la tête (par ex.: mouvements du menton, des sourcils, grimaces). Ils recrutent des groupes musculaires discrets. Ils affichent des caractéristiques cloniques, toniques ou dystoniques. Ils démontrent un caractère répétitif durant le cours d'une journée. Ces mouvements involontaires migrent par la suite vers les parties distales du corps. Ils peuvent se complexifier (c.-à-d.: tics complexes), s'entremêler d'obsessions (par ex.: symétrie, sensation "just right") et de compulsions (c.-à-d.: écopraxies, copropraxies et annulations rétroactives) au cours des premières années d'évolution. Ils ressemblent alors à des fragments de comportements dirigés et peuvent être confondus avec des conditionnements ou des automatismes appris¹⁸. Éventuellement, des contractions involontaires mais coordonnées de la musculature respiratoire, c'est-à-dire du larynx, de la bouche et du nez, vont donner lieu à la production de sons¹⁹ (par ex.: grognements, toussottements et reniflements). Il s'agit de tics sonores simples. Typiquement, les tics moteurs précèdent l'apparition de tics sonores de plusieurs mois voire plusieurs années. Les tics sonores vont éventuellement se complexifier en syllabes (c.-à-d.: pallilalie), et mots (c.-à-d.: écholalie et coprolalie) lors d'atteintes modérées à graves.

Ces tics moteurs et sonores présentent une plasticité neurologique remarquable et fluctuent en intensité et en présentation au cours de la vie du patient. Leckman (2002)²⁰ utilise un modèle fractal pour décrire des épisodes de tics caractérisés par des intervalles intra-tics stables d'une durée de 0.5 – 1.0 seconde. Les tics apparaissent en rafales durant le jour et fluctuent au cours de la semaine et des saisons. Ils tendent à apparaître en périodes de stress et peuvent disparaître transitoirement lors de l'exécution de tâches demandant de la concentration. En outre, les tics sont suggestibles et suppressibles. Un patient peut se sentir obligé d'exécuter un mouvement s'il y pense, le décrit ou observe quelqu'un d'autre l'exécuter (c.-à-d.: écopraxie). Ils peuvent être volontairement supprimés pour un certain temps, mais au prix d'un inconfort et une tension interne importants.

2.1.2 Anomalies perceptuelles

Plus récemment des phénomènes sensoriels ont été identifiés et décrits dans les écrits scientifiques²¹. En effet, plusieurs patients décrivent des perceptions prémonitoires de tics, ou encore une sensation de tension interne soulagée uniquement par l'exécution d'un tic. Des patients ont rapporté qu'un tic peut être déclenché à la suite d'un stimulus visuel ou auditif. Ces phénomènes sont décrits par des patients plus âgés. Ils ajoutent un aspect sensitif au côté moteur du syndrome et on les appelle quelque fois "tics sensitifs". On a ainsi décrit plus finement l'atteinte neurologique non seulement comme un trouble de l'impulsivité mais également une perte de la capacité d'inhiber les influx sensoriels et idéatoires et la perte d'inhiber la réponse à ces stimuli perceptuels déclencheurs. Chez ces patients, les tics se produisent parce que les patients ne peuvent inhiber un mouvement en réponse à des signaux internes¹⁹. Ils vont expliquer que leurs tics sont des mouvements volontaires exécutés dans le but de soulager des sensations involontaires.

2.1.3 Anomalies neuropsychiatriques

Les symptômes psychiatriques primaires se retrouvent de façon consistante dans une grande proportion de patients présentant les caractéristiques neurologiques typiques du syndrome. À partir d'une base de données multicentrique recensant 3500 individus atteints du SGT dans 22 pays, Freeman et coll. (2000)²² rapporte que la co-morbidité la plus commune est le THADA. Il se présente chez 33% à 91% des patients. La relation entre THADA et SGT est un sujet de débat dans la communauté scientifique. Certains auteurs postulent que ces deux conditions partagent une étiologie génétique commune au niveau du métabolisme dopaminergique et sérotoninergique²³. Cependant les études familiales de parents du premier degré²⁴ et les études par ségrégation de la fratrie²⁵ n'ont pas permis d'établir un tel lien. D'autres équipes d'investigateurs estiment que la présence concomittante des deux conditions ne serait que le fruit du hasard. En effet, la prévalence du THADA étant plus élevée que celle du SGT, la probabilité qu'une condition rare soit diagnostiquée en même temps qu'une pathologie commune est élevée. D'autres auteurs estime que ces observations seraient la conséquence d'un biais méthodologique²⁶.

Le TOC est un autre trouble neuro-psychiatrique communément retrouvé. Il est présent dans 13% à 66% de la cohorte multicentrique de Freeman. La prévalence de symptômes obsessionnels-compulsifs est augmentée chez les parents de premier degré d'un probant atteint d'un SGT^{27,28}. En outre une analyse par ségrégation des familles atteintes du SGT²⁵ a démontré que les tics et le TOC représentent une variante des mêmes traits génétiques. Ces investigateurs proposent une localisation neuroanatomique commune au niveau du noyau caudé²⁹ ainsi qu'une anomalie de la neurotransmission similaire²³ dans les deux conditions et pourraient ainsi expliquer l'association. Chez les filles, le TOC semble être une variante phénotypale du défaut génétique, présentant une expression alternative du ou des gènes transmis porteurs du SGT.

Plusieurs articles^{30,31} rapportent des différences sémiologiques entre les obsessions de saleté ou de contamination retrouvées typiquement dans le TOC et les obsessions de symétrie, d'annulation et à connotation sexuelle dans le SGT. Les caractéristiques communes entre TOC et SGT cependant suggèrent une pathophysiologie commune et des génotypes superposables. En effet, dans les deux cas, des sensations prémonitoires ou des idéations précèdent les mouvements ou comportements involontaires répétitifs. Dans les deux cas, l'exécution d'un tic ou d'un rituel permet de diminuer l'anxiété et la sensation prémonitoire. Les similitudes sont telles qu'en clinique il est souvent difficile de distinguer un tic complexe d'une compulsion élaborée.

En résumé, au niveau phénotypique³², on observe une incapacité à filtrer adéquatement les impulsions ce qui conduit à la production de mouvements, d'idées ou de comportements hors contexte. Palumbo et coll. (1997)³³ ont ainsi formulé l'hypothèse de "*Syndromes développementaux des noyaux gris centraux*" qu'on croit à l'origine de la dysfonction inhibitrice retrouvé dans le SGT, le TOC, le THADA et même l'autisme.

2.2 Épidémiologie

Les formes graves du SGT ont révélé l'existence d'un trouble développemental neuropsychiatrique présent à l'âge adulte. À la lumière des études épidémiologiques

récentes, un SGT persistant jusqu'à l'âge adulte est une forme rare. En effet, depuis les observations systématiques des années 80, on estime la prévalence du syndrome dans la population générale à environ 0,5 pour 1000 personnes³⁴. Or des observations encore plus récentes révèlent que le taux de prévalence peut s'élever de 1%³⁵ jusqu'à 2,9%³⁶ dans certains groupes, notamment chez les enfants d'âge scolaire. Il est de trois à quatre fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles. La présence de simples tics moteurs et sonores n'est pas un phénomène inhabituel chez les enfants. Récemment, une étude épidémiologique suédoise (2003)³⁷ rapporte que parmi 4 479 enfants âgés entre 7 et 15 ans fréquentant l'école, 6,6% présentent un trouble du mouvement ou de vocalisation involontaire. De ce pourcentage, selon les critères diagnostiques DSM-IV³⁸, 4,8% présentaient un tic transitoire, 0,8% un tic moteur chronique, 0,6% un syndrome de Gilles de la Tourette et 0,5% un tic vocal chronique.

La prévalence du syndrome varie grandement d'une étude à l'autre; allant de 0,05 pour mille individus à 0,3 pourcent. Le recensement des populations scolaires^{35, 36, 37} a mis en évidence l'existence de formes frustes, transitoires, qui n'entraînent pas de psychopathologie significative et ne requièrent pas d'attention médicale ou d'encadrement scolaire particulier. Le syndrome est observé dans toutes les races et pays et ses caractéristiques involontaires semblent indépendantes de la culture.

2.3 Pathogénèse

Le SGT se retrouve fréquemment parmi les membres d'une même famille. Bien que le neurologue Georges Gilles de la Tourette soupçonnait une cause héréditaire, ce n'est que dans les années 70 que deux équipes de chercheurs^{39,3} démontrent une transmission verticale du SGT ou d'une variation génétique plus simple, le tic chronique. En outre, les études de jumeaux⁴⁰ rapportent un taux de concordance de 86% chez les monozygotes en comparaison avec un taux de 20% chez les dizygotes. L'absence d'une concordance à 100% s'explique, comme dans bien d'autres études de jumeaux, par l'importance des facteurs épigénétiques durant la grossesse et autour de l'accouchement. Par exemple, il a été démontré que des micro-traumatismes ischémiques et hypoxiques périnataux, impliquant des lésions parenchymateuses cérébrales, augmentent par huit le risque de

développer des tics⁴¹. Un ratio de 3-4 garçons pour 1 fille suggère une transmission dominante lié au chromosome X avec une expressivité variable. Cependant aucune étude n'a permis de valider cette hypothèse. En outre, la transmission fréquente de père à fils observée dans les familles invalide l'hypothèse d'une anomalie cytogénétique sur le chromosome X. Harvey Singer (2000⁴²), un neurologue pédiatrique et auteur prolifique sur le syndrome, constate que le mode précis de transmission est toujours inconnu de même que le gène porteur d'une anomalie chromosomique significative pour l'expression de tics moteurs et vocaux chroniques.

En résumé, les études qui ont tenté de retracer un locus définitif pour le SGT se soldent encore pour l'instant à des expériences non répliquées. Les méthodes d'analyse en génétique moléculaire incluent les analyses par ségrégation, les analyses par linkage, l'étude d'anomalies chromosomiques chez les patients, l'approche par gène candidat et la recherche de marqueurs polymorphiques liés à un locus. Les gènes candidats habituellement sélectionnés sont impliqués dans la modulation de la transmission dopaminergique. En effet, les neuroleptiques typiques et atypiques sont les médicaments les plus efficaces pour diminuer les tics. Tout récemment, Diaz-Ansaldúa⁴³ et l'équipe du Montreal Tourette Study Group concluaient qu'aucun gène n'avait été identifié avec certitude. Dans une première publication (2004)⁴⁴, cent-dix patients d'origine canadienne française (4 grands-parents canadiens-français) sont recrutés pour une étude de gènes candidats dans cette population ayant un effet fondateur. Deux gènes candidats encodant des protéines de transmission dopaminergique (DRD4 et MAO-A) parmi les cinq sélectionnés démontraient une association forte avec un diagnostic strict de SGT. Dans une étude subséquente (2004)⁴³, les mêmes auteurs identifient une association significative entre la présence du SGT et deux marqueurs (D7S523 et D7S522) situés dans la région chromosomique 7q31, lieu où plusieurs molécules retrouvées dans le cerveau sont encodées. Il est admis que cette région pourrait contenir un gène impliqué dans la susceptibilité d'un sujet à développer le SGT. Les auteurs concluent qu'il faudrait une influence environnementale pour forcer un ou plusieurs gènes prédisposants à exprimer les anomalies moléculaires conduisant au syndrome typique. Enfin, de plus en plus l'hypothèse d'un gène unique est délaissée en faveur d'une influence polygénique.

Certains auteurs remettent en cause une étiologique uniquement héréditaire et soulèvent l'importance des facteurs environnementaux pour expliquer les nombreux cas d'apparition sporadique⁴⁵.

Plusieurs facteurs environnementaux ont été évalués, en particulier le rôle des infections infantiles au moment de l'apparition ou l'exacerbation du syndrome. Swedo et coll. (1998)⁴⁶ ont proposé un mécanisme immunologique croisé entre des anticorps produits au cours d'une infection au streptocoque bêta-hémolytique du groupe A et le tissu striatal. Ce modèle de pathogénèse avait fourni d'explication à l'émergence de la chorée de Sydenham(CS). On soupçonne que le SGT et la CS partageraient une réaction inflammatoire analogue au niveau des noyaux gris centraux et des circuits corticostriato-thalamiques⁴⁷. Les patients sensibles à cette forme d'autoimmunité exhiberaient des tics, des symptômes obsessifs-compulsifs, d'hyper-activité et d'inattention, et les auteurs proposent l'acronyme PANDAS (*postinfectious autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection*) pour catégoriser ces entités précédées d'une infection. L'analyse volumétrique de résonnances magnétiques de 34 enfants avec un PANDAS démontre que la taille moyenne du noyau caudé, du putamen et du globus pallidus est significativement plus grande dans le groupe affecté que dans un groupe contrôle de 82 enfants en bonne santé⁴⁸.

Les étapes du développement foetal ont été examinées afin d'identifier les vulnérabilités pouvant participer à l'émergence du syndrome. Par exemple, les stéroïdes androgéniques sont présents à des taux supérieurs chez les foetus mâles durant des périodes critiques de la gestation. On soupçonne qu'ils pourraient être incriminés dans le développement subséquent du syndrome. Cette hypothèse a conduit certains investigateurs à tester l'efficacité d'anti-androgènes dans le traitement des tics réfractaires⁴⁹.

Des chercheurs ont tenté d'isoler le rôle des hormones et neurotransmetteurs du stress dans l'expression du syndrome. En effet, on constate que l'apparition des symptômes est souvent relié à des événements stressants. Chappell et coll. (1994)⁵⁰ rapportent ainsi des taux de norépinéphrine plus élevés chez les sujets atteints du SGT comparés à des sujets

contrôles avant une ponction lombaire et des concentrations plus élevées de l'hormone adrénocorticotropine après la procédure. D'autres études^{51,52} rapportent des concentrations élevées de norépinéphrine et de CRF (*corticotropin-releasing factor*) dans le liquide céphalo-rachidien des patients SGT. Ces observations suggèrent qu'il y aurait un groupe de patients SGT présentant une réactivité élevée de l'axe hypophyso-hypothalamo-surrénalien et des systèmes sympathiques noradrénergiques comparés à des sujets sains.

En conclusion, l'interdépendance postulée entre le rôle de l'environnement et les gènes porteurs d'anomalies prédisposant aux troubles involontaires n'est toujours pas élucidée en dépit d'avancées considérables dans le champs de la génétique et des neurosciences.

2.4 Neuro-anatomie des circuits corticostriato-thalamocorticaux

Les noyaux gris centraux (NGC)⁵³ forment un ensemble de noyaux interconnectés à des structures télencéphaliques, mésencéphaliques et diencephaliques. Ces noyaux incluent le néostriatum (noyau caudé, putamen), le noyau sous-thalamique (NST), le globus pallidus (pars interna et externa) et la substantia nigra (pars compacta et pars reticulata). En plus de ces structures, un système ventral sous-cortical incluant le noyau accumbens, le pallidum ventral et l'aire tegmentaire ventrale participe aux échanges cortico-sous-corticaux.

Le néostriatum et le noyau sous-thalamique sont les structures afférentes des noyaux gris centraux. Elles reçoivent l'influx exciteur du néocortex et modulent l'activité du globus pallidus et de la substantia nigra. Ces deux dernières structures sont les efférences des NGC et agissent sur le thalamus. Le thalamus constitue la courroie de transmission de la boucle rétroactive. Il transmet l'information intégrée par les structures sous-corticales en influx exciteur aux zones corticales effectrices.

2.4.1 Voies cortico-striatales

Le striatum reçoit les efférences corticales excitatrices sous forme de glutamate. Ces projections en provenance du néocortex possèdent une organisation topographique,

procurant des circuits organisés de façon parallèle. Il existe cinq circuits-boucles parallèles provenant de plusieurs aires corticales qui se relient entre elles et se superposent. Cette organisation convergente et divergente procure la capacité d'intégration et de transformation de l'information corticale.

- (1) **Le circuit moteur:** c'est le site potentiel de génération des mouvements involontaires, il relie l'aire motrice supplémentaire et le putamen en une distribution somatotopique.
- (2) **Le circuit oculomoteur:** c'est le site potentiel des tics oculaires. Il relie les champs oculaires frontaux et la région centrale du noyau caudé.
- (3) **Le circuit préfrontal dorsolatéral:** il relie les aires de Broca 9 et 10 avec la tête dorsolatérale du noyau caudé. C'est le circuit impliqué dans les fonctions exécutives et la planification motrice. Il est chargé de l'organisation de réponses comportementales à des demandes environnementales et motivationnelles complexes, il régule l'interdépendance aux stimuli environnementaux. On soupçonne qu'une dysfonction du circuit dorsolatéral produit des troubles attentionnels et la rigidité mentale détectée par le WCST⁵⁴ (*Wisconsin Card Sorting Test*). Cette dysfonction se traduit par des difficultés d'adaptation avec persévération et comportements stéréotypés, des difficultés d'apprentissage et d'assimilation de tâches ainsi que des comportements impulsifs, imitatifs et d'utilisation.
- (4) **Le circuit orbitofrontal latéral:** il relie le cortex préfrontal inférolatéral et le noyau caudé ventromédian. Il régule les comportements socialement appropriés et reliés à la territorialité, la propreté, l'ordre et l'empathie. Une lésion orbitofrontale est associée à des changements de personnalité, à la désinhibition, l'irritabilité, les obsessions, les compulsions et la manie. Elle entraîne la perte des habitudes sociales et de l'initiative. La personnalité frontale de Phineas Gage, apparue à la suite d'un accident traumatique, a été décrite par A. Damasio⁵⁵. Elle est la conséquence la plus connue typifiant une lésion unilatérale de ce circuit.
- (5) **Le circuit cingulaire antérieur:** il relie le gyrus cingulaire antérieur au striatum ventral (tubercule olfactif, noyau accumbens, noyau caudé ventromédian et putamen ventromédian). Cette voie reçoit des efférences supplémentaires de

l'amygdale, de l'hippocampe, ainsi que des cortex entorhinal et périrhinal. Elle est associée à l'émission de comportements motivés. Une atteinte de ce circuit peut conduire au mutisme akinétique, à l'apathie et au trouble obsessionnel-compulsif.

En plus de ces efférences corticales, le néostriatum reçoit des afférences dopaminergiques de la substantia nigra pars compacta. Cet influx dopaminergique module la transmission provenant du néocortex en fonction du type de récepteur dopaminergique impliqué.

2.4.2 Voies striato-thalamiques

Le globus pallidus pars interna (GPi) et la substantia nigra pars reticulata (SNpr) forment les efférences du striatum: elles envoient des influx inhibiteurs vers le thalamus et le tronc cérébral. Tous les influx nigro-striés produisent une inhibition des structures ciblées.

On divise les neurones striataux en deux populations distinctes. Une population contient du GABA, de la dynorphine et de la substance P. Cette population exprime des récepteurs dopaminergiques de la famille D1 (récepteurs D1 et D5). Ces récepteurs couplés à la protéine Gs stimulent la production d'adénylate cyclase. Ces neurones se projettent dans les noyaux efférents du GPi et de la SNpr. Ils forment **la voie directe** striato-thalamique. La seconde population contient du GABA, de l'enképhaline et exprime principalement des récepteurs dopaminergiques de la famille D2 (récepteurs D2, D3 et D4). Ces récepteurs couplés à la protéine Gi inhibent la production d'adénylate cyclase. Ces neurones se projettent au segment externe du globus pallidus, le GPe, et au noyau sous-thalamique (NST). Ils forment **la voie indirecte** striato-thalamique, car ils transitent par le GPe et le NST avant de revenir vers les noyaux GPi/SNpr.

Lorsqu'il est question des troubles du mouvement hyper- et hypo-kinétiques on cite souvent une dysfonction striatale des voies directes et indirectes des circuits fronto-striataux. En résumé, le trajet des voies striato-thalamiques comprend:

- (1) La voie directe: elle relie le striatum au thalamus via le globus pallidus interna (GPi) et la substantia nigra pars reticulata (SNpr).
- (2) La voie indirecte: elle relie le striatum au thalamus par un relai au globus pallidus externa (GPe) et au noyau sous-thalamique (NST) avant de revenir dans les noyaux GPi/SNpr.

Ces deux voies parallèles ont des effets opposés sur les neurones GABAergiques. La voie directe inhibe alors que la voie indirecte lève l'inhibition, provoquant par la suite un effet inverse sur le circuit thalamocortical. Le striatum possède, tout comme le cortex et le thalamus, une organisation somatotopique: la tête et les yeux sont représentés dans la SNpr, le reste du corps se retrouve dans le GPi.

2.4.3 Voies thalamo-corticales

Des procédures neurochirurgicales récentes démontraient récemment l'importance du thalamus comme voie de transmission des circuits corticaux-sous-corticaux. Dans une étude de cas, les auteurs⁵⁸ rapportent qu'une stimulation à haute fréquence des noyaux thalamiques intralaminaires médian et rostral permet de réduire les tics.

Les afférences thalamiques du GPi/SNpr se projettent au lobe frontal. Le complexe thalamique supporte une innervation excitatrice le reliant aux aires corticales. L'effet net des voies directe et indirecte du striatum permet la facilitation sélective de mouvements coordonnés et l'inhibition de la musculature adjacente et opposée. L'influx inhibiteur du GPi et de la SNpr affecte les noyaux thalamiques ventro-antérieur (VA), ventro-latéral (VL) et ventro-médian (VM). Il atteint également le noyau pédiculo-pontin du tronc et le complexe parafasciculaire centro-médian du thalamus. L'influx inhibiteur de la SNpr affecte également le colliculus supérieur, responsable des mouvements visuels. Une représentation séparée de la tête et des yeux se retrouve principalement dans la SNpr alors que le reste du corps est représenté dans le GPi. L'organisation somatotopique du néostriatum se répète dans le globus pallidus, le thalamus et dans les projections subséquentes du cortex moteur et prémoteur tel que décrite par l'homonculus de Penfield⁵⁶.

Cette activité opposée et couplée du néostriatum permet une modulation fine des mouvements volontaires. Un processus similaire dans les circuits parallèles permettrait l'idéation volontaire, ainsi que la concentration et la motivation reliée aux stimuli environnementaux. Une désinhibition des circuits provoquerait des mouvements involontaires puisque le thalamus n'arrive plus à recruter via l'appareil nigro-strié les neurones activés tout en inhibant les neurones adjacents. Un mécanisme semblable de désinhibition thalamique amènerait les pensées intrusives, les idéations récurrentes, l'inattention et la répétition hors contexte.

2.4.4 Neurobiologie des comportements stéréotypés

Ann M. Graybiel est une pionnière de la recherche en neurophysiologie moléculaire et des études sur l'organisation compartimentée du striatum. Son équipe publie depuis deux décennies des observations innovatrices et probantes concernant les théories neuronales de l'apprentissage, la formation de circuits spécialisés et l'induction de stéréotypies chez les modèles animaux à l'aide de stimulants psychomoteurs. D'autres spécialistes des noyaux gris centraux, par exemple Jonathan Mink et Henk Groenewegen, ont étudié minutieusement les circuits moteurs, sensorimoteurs, associatifs, ainsi que les circuits inhibiteurs et limbiques de la motivation et de la détection des dangers. Ces investigateurs ont ainsi contribué à bâtir un modèle explicatif du rôle des circuits cortico-sous-corticaux dans l'encodage des automatismes.

Selon Leckman (2000)⁴⁷, les automatismes sont des routines assemblées qui relient des signaux sensoriels à une réponse motrice. Ces comportements appris sont des stratégies adaptatives à un environnement donné. Typiquement, la répétition d'une tâche conduit à une activité intégrée à la mémoire procédurale. Ces automatismes nous permettent de conduire une bicyclette ou un véhicule tout en accomplissant d'autres tâches, divisant ainsi notre capacité de concentration entre les activités sur-apprises et les tâches impliquant de la nouveauté. En outre, ces tâches automatiques nous permettent de moduler une réponse plus nuancée en fonction de stimuli d'un environnement changeant.

Ces réponses impliquent les boucles ou spirales neuronales qui relient les NGC avec le cortex et le thalamus selon la topographie décrite plus haut.

L'activation hors contexte de ces automatismes donne lieu à des stéréotypies. Dans les recherches expérimentales, on induit des stéréotypies chez les rongeurs grâce aux stimulants psychomoteurs. Les comportements répétitifs typiques des stéréotypies varient de la répétition de mouvements simples ou complexes jusqu'à des motifs rigides et répétitifs de cognitions et d'émotions retrouvés dans certains troubles cliniques chez l'humain. L'étude des stéréotypies chez les rongeurs a permis de bâtir un modèle complexe de l'organisation neuronale requise pour apprendre des comportements adaptatifs en réponse à des stimuli environnementaux variés, multiples, souvent compétitifs et contradictoires.

Or les symptômes du SGT incluent un large répertoire de comportements stéréotypés. Certains sont de simples mouvements moteurs, comme renifler, cligner des yeux ou tousser, qui forment des portions de comportements habituels normaux de notre espèce. D'autres sont des mouvements ou des séquences de mouvements élaborés, incluant des mouvements et vocalisations complexes et coordonnés. En dépit de leur diversité, les symptômes du SGT partagent la caractéristique d'être répétitifs, largement involontaires ou encore déclenchés par des sensations internes inconfortables soulagées par des mouvements⁵⁷. Les tics pourraient être des réponses désinhibées à des stimuli perceptuels non pertinents.

Leckman a ainsi décrit les substrats neuronaux qui participent à la formation d'automatismes et possiblement de tics chez les patients SGT à partir des études récentes d'Ann M. Graybiel. Lorsque le striatum est coloré pour l'acétylcholinestérase (AChE), une distribution en îlots apparaît contenant des régions plus pâles que d'autres⁵³. Les îlots dépourvus d'AChE sont nommés *striosomes* alors que les zones riches d'AChE se regroupent en une *matrice extrastriosomale*. Les striosomes et la matrice du striatum possèdent des caractéristiques bien distinctes de connectivité avec le néocortex et d'autres sites. La matrice est formée par le noyau caudé et le putamen et reçoit des influx

en provenance de l'ensemble du cortex. Elle se découpe en régions organisées par les influx corticaux en provenance de zones distinctes, ce sont les *matriosomes*. Les neurones corticaux qui projettent des efférences vers ces matriosomes sont beaucoup plus nombreux, dans une proportion de 10:1. Les matriosomes reçoivent ces afférences corticales convergentes des cortex primaires moteurs et sensoriels, ainsi que des cortex primaires moteurs ipsilatéraux. Ils se projettent à leur tour dans les segments spécialisés du GPi et de la SNpr.

C'est ce compartiment plus imposant de la matrice qui donne naissance aux voies directe et indirecte à l'origine des dysfonctions hyper- et hypo-kinétiques.

Les striosomes sont spécialisés dans les projections vers la pars compacta de la substance noire (SNpc) contenant les neurones synthétisant la dopamine. Ils reçoivent des efférences limbiques et prélimbiques (noyau basolatéral de l'amygdale) convergentes. Dans cette organisation compartimentée, on soupçonne que les circuits striosomaux servent à l'évaluation des signaux externes et internes, alors que les circuits matriosomaux permet l'analyse contextuelle de ces signaux durant un comportement et la sélection de comportements moteurs pour atteindre un objectif spécifique. Les striosomes influencent les neurones SNpc responsables de la génération de dopamine, ils transmettent la pertinence des signaux prédicteurs de récompense. Ainsi la réponse d'une efférence striosomale dépend des indices perceptuels significatifs, et autant les stimuli aversifs qu'appétitifs peuvent être des signaux déclencheurs.

Les résultats des études d'induction de stéréotypies chez les rongeurs suggèrent que l'équilibre entre la régulation des circuits striosomiques et matriosomiques est une condition nécessaire pour assurer la sélection de comportements adaptatifs en réponse à des signaux déclenchés par des besoins externes environnementaux et internes motivationels. Une augmentation relative de l'activité des striosomes pourrait ainsi provoquer la répétition de comportements aux dépens de l'alternance des comportements et de réponses adaptatives.

Les circuits incriminés sont les voies directes et indirectes striato-thalamiques. Ces voies parallèles agissent comme un frein et un accélérateur, produisant une modulation fine de motifs moteurs activés en combinaison avec une inhibition d'autres motifs moteurs opposés. En résumé, l'hypothèse actuelle suggère qu'une levée de l'inhibition des neurones excitateurs du thalamus, via un déséquilibre striosomes/matrisomes, produit une hyper-excitabilité des zones corticales motrices et la libération de tics moteurs. Ce modèle pourrait s'appliquer également à des motifs idéatoires, ce qui fournirait une explication parallèle au TOC.

Ce modèle apporte une compréhension intégrative des tics de plusieurs points de vue. Cela inclut la réponse des tics aux stressors (activation limbique), la présence de sensations prémonitoires de tics (convergence des aires primaires motrices et sensorielles sur les neurones striosomaux en moins grand nombre), et enfin la réduction des tics lorsque le sujet est engagé dans une activité demandant une attention sélective et l'action motrice guidée (activité élevée dans le compartiment matrice).

2.5 Neuropathologie

On a longtemps cru que des conflits d'ordre psychologique étaient à l'origine du SGT. Or la suppression pharmacologique des tics à l'aide de neuroleptiques typiques, les données probantes d'études électro-encéphalographiques (EEG) et de stimulation magnétique transcranienne (SMT) ainsi que les effets d'intervention neurochirurgicales stéréotactiques⁵⁸ confirment l'hypothèse d'une dysfonction neurologique au niveau des NGC.

Une des premières études neurophysiologiques utilisait des enregistrements électrophysiologiques sur le scalp de patients SGT et révélait qu'il n'y avait pas de potentiel prémoteur ("*bereitschaftspotential*") avant l'apparition d'un tic moteur simple, alors qu'il apparaît normalement avant l'exécution volontaire du même mouvement⁵⁹. Une autre étude (Gonçes, 1986)⁶⁰ a mis en évidence une plus grande rapidité d'exécution du tic moteur simple (durée moyenne de 111,8 msec, $n = 8$) que l'imitation volontaire du même mouvement (durée moyenne de 223 ms, intra-sujets). Chez les patients souffrant

de tics et du SGT on soupçonne que des mécanismes inhibiteurs défectueux au niveau sous-cortical augmenteraient l'excitabilité des neurones du tronc et de la zone corticale motrice. Cette hyperactivité striato-corticale serait responsable des phénomènes involontaires typiquement présents dans le SGT. Bien que ces découvertes n'ont été que partiellement répétées par la suite (1996)⁶¹, elles ont été suffisantes pour lancer plusieurs groupes de chercheurs sur la piste des circuits corticostriato-thalamocorticaux afin d'expliquer les anomalies neurologiques attribuées au SGT.

La stimulation magnétique trans-crânienne est une technologie récente permettant d'évaluer facilement l'excitabilité corticale. Ziemann et coll.(1997)⁶² rapportent que le seuil d'évocation du potentiel moteur chez les sujets atteints du SGT est comparable à celui des sujets sains. Cependant ils notent que la période de silence corticale est réduite et l'inhibition intracorticale est diminuée lorsque les intervalles inter-stimuli sont courts. Une inhibition intracorticale normale reflète l'équilibre des circuits corticaux et sous-corticaux lors des décharges neuronales de l'aire corticale motrice. Comme les patients atteints de tics n'ont pas de lésions corticales, les auteurs concluent qu'une inhibition intracorticale anormale pourrait être la conséquence d'une altération de la modulation sous-corticale.

2.5.1 Données probantes d'anomalies sous-corticales

Harvey Singer est l'auteur de plusieurs articles de synthèse concernant la neuropathophysiologie du SGT. Dans un article contemporain (2003)⁴⁵, tenant compte des toutes dernières avancées en neurosciences, il résume l'ensemble des données probantes indirectes et directes de la dysfonction sous-corticale impliquée dans le SGT.

2.5.1.1 Données indirectes

Nous savons qu'une dysfonction des NGC est à l'origine d'autres troubles du mouvement (par e.x. la maladie de Huntington et le Parkinson); des micro-injections d'agents dopaminergiques dans le striatum des rongeurs conduisent à l'induction ou la suppression de comportements stéréotypés^{63,64}; les autopsies d'individus post-

encéphalitiques souffrant de tics acquis rapportent des anomalies striatales^{65,66}; enfin les interventions neurochirurgicales qui modifient la neurotransmission corticostriato-thalamocorticale provoquent une suppression des tics (par e.x. leucotomies et thalamotomies)⁶⁷.

2.5.1.2 Données directes

Les études électrophysiologiques utilisent plusieurs instrumentations incluant l'électroencéphalographie, les potentiels évoqués, les polysomnographies et les événements reliés aux potentiels (*event-related potentials*)^{68,69,70}. Les études polysomnographiques, bien qu'offrant des résultats inconsistants, démontrent une altération marquée de la qualité du sommeil ainsi que des difficultés à initier et maintenir le sommeil^{71,72,73}. Certains investigateurs ont ainsi défini un trouble de l'hyper-éveil ("*hyper-arousal*") chez les patients atteints du SGT⁷³. Le réflexe de sursaut, mesuré à l'aide de méthodes d'inhibition pré pulsées (*prepulse inhibition of the startle reflex*), est une mesure du filtre inhibiteur sensorimoteur. Celui-ci est défectueux dans le SGT⁷⁴. Les potentiels reliés aux événements lors d'études EEG démontrent également que les processus inhibiteurs sont altérés^{75,76,77,78,79}.

Les études postmortem n'ont relevé aucune anomalie structurelle spécifique⁸⁰. Les études sur le métabolisme du glucose et du flot sanguin démontrent des anomalies fonctionnelles des NGC et des zones corticales. Les études à l'aide de PET-Scan (*Positron Emission Tomography*) à la suite d'injection de [¹⁸F]2-Fluoro-2-deoxyglucose ont mis en évidence des augmentations ou diminutions bilatérales et symétriques de l'utilisation du glucose dans les NGC et une diminution d'activité dans les cortex frontal et cingulaire, ainsi que dans l'insula^{81,82,83}. Lors d'une étude du fonctionnement du métabolisme du glucose l'interconnectivité du striatum ventral et les circuits moteur et orbitofrontal des sujets atteints différaient des sujets contrôles⁸⁴.

Il y aurait de l'hypoperfusion des NGC selon les études SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) du flot sanguin cérébral⁸⁵. Lors d'études SPECT ^{99m}Tc-ECD chez 38 enfants souffrant du SGT et 18 sujets contrôles, la perfusion sanguine régionale

était diminuée dans le noyau caudé gauche, le cingulum, le cervelet droit et les régions préfrontales dorsolatérales droite et gauche des enfants atteints⁸⁶. La neuroimagerie fonctionnelle des tics a mis en évidence des régions cérébrales qui s'associaient de façon significative avec l'apparition des tics incluant les cortex prémoteurs médian et latéral, le cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral rostral, le cortex pariétal inférieur, le putamen, le noyau caudé, le cortex moteur primaire, l'aire de Broca, le gyrus temporal supérieur, l'insula et le claustrum⁸⁷.

Plusieurs études d'IRM volumétriques supportent l'hypothèse d'une anomalie pathophysiologique des circuits corticostriato-thalamocorticaux. Ces études démontrent une anomalie de volume ou de symétrie soit dans le noyau caudé ou le noyau lenticulaire (putamen et globus pallidus) comparativement aux sujets sains^{88,89,90,91}. Enfin, une investigation a révélé des différences au niveau de la matière blanche corticale. En effet, le lobe frontal droit aurait un plus grand pourcentage de matière blanche⁹², ou la matière blanche sous-corticale gauche présenterait une diminution volumétrique⁹³. Ces différences volumétriques sous-corticales suggèrent que les anomalies touchent les fibres associatives et les fibres de projection vers des aires neuronales éloignées.

2.5.2 SGT et les voies corticostriato-thalamiques

Ann Graybiel (2003)⁵⁷ souligne à quel point les patients atteints du SGT souffrent à cause de la perte de contrôle de leur comportement malgré une autocritique intacte. Elle postule que la présence de cette autocritique implique un appareil cognitif normalement développé alors que le mécanisme d'automatisation des comportements serait défectueux.

Elle suppose que les NGC, en plus de réguler l'exécution des mouvements, possèdent des circuits compartimentés responsables de la fréquence des mouvements et de la modulation des réponses en fonction d'un répertoire de comportements acquis. Elle souligne que les matrisomes forment le relai principal des circuits reliant le striatum avec les aires sensorielle, motrice et associatives du néocortex. Les striosomes forment quant à eux le relai des boucles de l'organisation préfrontale médiane et orbitale et

pourraient avoir une influence régulatrice du système dopaminergique. Elle postule qu'un déséquilibre dans l'activité relative de ces deux compartiments affecterait spécifiquement l'exécution du répertoire de comportements adaptatifs. Ce déséquilibre serait responsable d'un changement dans la capacité d'alternance des comportements produisant alors le comportement rigide et stéréotypé observé dans les troubles hyper-kinétiques, ou encore la paucité du comportement observée dans les troubles hypo-kinétiques.

2.5.3 Pathobiologie de la neurotransmission

La localisation neuro-anatomique exacte reliée à l'expression du SGT reste pour l'instant inconnue en dépit d'un nombre imposant d'études, comme nous venons de le voir. Or, ces données probantes supportent clairement une implication des circuits frontaux sous-corticaux^{42,45,87,94}. Fondées en partie sur la distribution des neurotransmetteurs à l'intérieur de ces voies, de nombreuses hypothèses sur le rôle pathobiologique de la neurotransmission ont été postulées. La possibilité d'une anomalie dopaminergique continue de recevoir une attention considérable à cause de la réponse thérapeutique aux antagonistes dopaminergiques et de résultats provenant de plusieurs protocoles d'imagerie en résonance magnétique nucléaire.

La dopamine a une influence importante sur la neurotransmission frontale sous-corticale, soit par les effets pré-synaptiques des afférences cortico-striatales, soit par les effets post-synaptiques des neurones néostriataux. Les hypothèses actuelles concernant le rôle de la dopamine dans le SGT comprennent une hyper-sensibilité des récepteurs dopaminergiques, une hyper-innervation dopaminergique⁹⁵, une fonction présynaptique anormale au niveau du bouton terminal, ou encore des anomalies de liaison des transporteurs dopaminergiques^{96, 97}. Harvey Singer présente une hypothèse formée par des années de recherche sur les mécanismes des transporteurs dopaminergiques grâce à une étude de PET scan au [¹¹C]raclopride⁹⁸. Les résultats de cette étude relatent qu'après un test de provocation à l'amphétamine, il y a plus de libération de dopamine dans le putamen des sujets SGT que chez les sujets sains. La pathobiologie du SGT s'expliquerait par une régulation anormale de la réponse dopaminergique phasique résultant d'un système dopaminergique hyper-sensible. Ainsi, le mécanisme essentiel au

SGT serait un système de transporteurs hyper-actifs dans le néostriatum. Cette situation provoquerait des niveaux diminués de dopamine extra-cellulaire, des concentrations plus élevées de dopamine dans le bouton terminal, une augmentation de la libération stimulus-dépendante de la dopamine, une hyper-sensibilité des autorécepteurs au site présynaptique, et une augmentation de sensibilité aux neuroleptiques à basse dose. Plusieurs résultats cliniques chez les patients SGT supportent cette hypothèse. Par exemple, l'exacerbation des tics par des médicaments stimulantes^{99, 100} pourrait être secondaire à une plus grande libération de dopamine au niveau du bouton terminal. Les stimuli environnementaux, tels que le stress, l'anxiété et les médicaments, bien connus pour exacerber les tics, sont responsables de l'augmentation des incréments phasiques de dopamine. Finalement, la suppression des tics à l'aide de petites doses de neuroleptiques¹⁰¹ peut se produire parce qu'il y a moins de dopamine tonique disponible à bloquer par le neuroleptique.

2.6 Sommeil

La phase d'endormissement correspond à une diminution des stimuli externes. Elle est induite par l'interruption des signaux sensoriels au niveau du thalamus. Comme nous venons de le voir, les boucles fronto-striato-thalamiques sont impliquées dans le SGT. Une altération de la neurotransmission de ces boucles aurait-elle des répercussions sur la régulation thalamique des états de sommeil? En d'autres mots, est-ce possible de relier une anomalie du développement striatal à une dysrégulation de la vigilance? Par ailleurs, l'hyperadrénergisme postulé dans la neurophysiologie du SGT implique-t-il un état d'hyper-excitation qui pourrait contaminer les états de sommeil?

Les connaissances récentes sur la neurophysiologie du sommeil NREM décrivent ce dernier comme un état d'activité corticale réduite, synchronisé à l'activité neuronale sous-corticale et parsemé de micro-éveils physiologiques. Cette nouvelle compréhension du sommeil NREM nous permet ainsi d'élaborer de nouvelles hypothèses concernant la qualité du sommeil NREM et soupçonner une instabilité du sommeil par la présence de micro-éveils perturbateurs chez les patients SGT.

2.6.1 Neurophysiologie du sommeil

L'EEG se fait par le biais d'électrodes posées sur le scalp des sujets. Leur interprétation a permis une étude approfondie des différents états normaux et pathologiques du cerveau vivant. Les études initiales (Pavlov¹⁰², Berger¹⁰³, Bremer¹⁰⁴, Dempsey et coll.¹⁰⁵ et Moruzzi¹⁰⁶) rapportent deux états d'activation des cellules corticales in vivo: 1) une activité désynchronisée, caractérisée par des ondes rapides et irrégulières à l'EEG, et 2) une activité massivement synchronisée qui se traduit par la présence d'oscillations delta de haute amplitude et de basse fréquence.

2.6.1.1 Neuro-anatomie de la vigilance

En 1949, Moruzzi et Magoun¹⁰⁷ rapportaient la présence de modulations des ondes électroencéphalographiques selon des motifs électriques répétitifs. Un processus d'activation était postulé et les chercheurs en précisaient l'origine au niveau du tronc cérébral. D'un point de vue structural, deux réseaux neuronaux tronculaires, étendus aux régions encéphaliques, ont été mis en évidence pour expliquer cette capacité de modulation neuronale de la vigilance. Il s'agit du système d'activation réticulé du tronc (*brainstem reticular arousal system – RAS*), délimité à l'aide de lésions expérimentales et la stimulation électrique du tronc cérébral par les études de Hobson¹⁰⁸ (1978).

L'éveil est initié et maintenu par des influx viscéraux, somatiques et sensoriels directement transmis aux aires corticales spécialisées mais aussi, et plus significativement pour l'éveil, par des influx collatéraux à la formation réticulée du tronc cérébral en provenance des fibres nerveuses viscérales, somatiques, auditives, vestibulaires et visuelles¹⁰⁹. Ce système se superpose extensivement aux systèmes du tronc cérébral et de l'hypothalamus caudal régulateurs du système nerveux sympathique. L'activation se transmet dans les régions corticales et sous-corticales par le biais de projections thalamiques non-spécifiques, du subthalamus, de l'hypothalamus et des noyaux de la base qui forment d'autres points de départ de projections corticales. Le sens olfactif peut également influencer la vigilance par une transmission collatérale des neurones des noyaux de la base. Dans ce système isodendritique, les neurones distribués à travers le

tronc cérébral, l'hypothalamus et les noyaux de la base sont plus ou moins actifs pendant l'éveil en fonction des influx sensoriels des milieux internes ou externes. En fait, ils possèdent un mode tonique de fond indépendant de l'influx sensoriel et un rythme intrinsèque qui leur est propre. Les neurones cholinergiques et catécholaminergiques font partie de ce réseau. Ils modulent l'activité de circuit facilitateurs de décharges rapides dans les systèmes thalamocorticaux par leurs projections étendues dans le cortex. Les neurones contenant l'histamine et l'orexine localisés dans l'hypothalamus postérieur contribuent aussi à cette modulation par leurs projections étendues. Le neurotransmetteur prédominant est le glutamate. Ce système d'activation est essentiel au maintien de l'éveil et la désynchronisation EEG est indicatif de cet état.

Les neurones promoteurs de sommeil s'enclenchent par l'entremise d'une diminution des influx sensoriels et l'augmentation d'influx somatiques et viscéraux tels que la satiété et la chaleur. Ils se concentrent dans la partie inférieure du système réticulé activateur ascendant, le tractus du noyau solitaire, l'hypothalamus rostral, l'aire pré-optique et les noyaux de la base. Ils se superposent extensivement avec les systèmes régulateurs du SNA, particulièrement le parasympathique. Ils inhibent l'activité cyclique des neurones réticulés activateurs. En outre, ils modulent directement l'activité des structures encéphaliques (hémisphères, thalamus, hypothalamus) par l'action inhibitrice rythmée du noyau réticulaire du thalamus. Les ondes lentes se développent à partir d'un changement du mode tonique à décharge rapide des neurones corticaux et thalamiques à un mode discontinu avec un taux de décharge lent contenant de longues pauses. Les neurones sérotoninergiques du noyau raphé sont importants pour l'extinction des influx sensoriels. L'adénosine pourrait être un facteur s'accumulant durant l'éveil et pourrait faire la promotion des décharges à rythme lent dans les systèmes thalamocorticaux. Les neurones GABAergiques localisés dans le thalamus réticulaire sont essentiels à l'activité fusorielle et la production des ondes delta, signatures du sommeil NREM. Ce réseau de modulation promoteur du sommeil permet l'émergence d'une oscillation lente unifiant les systèmes thalamo-corticaux¹¹⁰.

Ces deux systèmes opposés sont à l'origine de la modulation cyclique d'un cerveau en transition entre l'éveil complet, la suppression de la conscience durant le sommeil lent et la mise en route d'une activité cérébrale intrinsèque entièrement coupée des stimuli du monde extérieur durant le sommeil paradoxal.

2.6.1.2 L'architecture du sommeil

L'état d'éveil se caractérise par l'activation désynchronisée de l'EEG, un tonus musculaire intact, des signaux d'éveil du système nerveux autonome (SNA) et un niveau de vigilance permettant la formation d'une conscience unifiant de multiples processus homéostatiques. Au contraire, l'endormissement est subjectivement perçu comme une diminution de cette conscience. Physiologiquement, la diminution de la réponse du cerveau aux stimuli environnants est induite par le filtre thalamique.

Ainsi, la phase de sommeil à ondes lentes se caractérise par une hyperpolarisation progressive et l'émergence d'une activation lente synchronisée des neurones cortico-thalamiques¹¹¹. Elle se manifeste par une oscillation lente à haute amplitude (< 1 Hz) qui s'imbrique d'événements phasiques scandant les quatre stades du sommeil lent. Des ondes alpha de 8 à 12 cycles par seconde (Hz) et thêta de 4 à 7 Hz marquent le stade 1 qui correspond au stade d'endormissement. Le stade 2 contient des événements électrographiques uniques au sommeil: les fuseaux et complexes K de 12 à 14 Hz. Les fuseaux du sommeil sont l'expression du filtre thalamique inhibant à leur passage les stimuli sensoriels. Leur disparition transitoire signale l'ouverture d'une fenêtre de temps pour la transmission de signaux externes à travers le relai thalamique. Les stades 3 et 4 correspondent au sommeil le plus profond et présentent des ondes delta (1 à 4 Hz) de plus de 75 mV. Ainsi, les générateurs de l'activité corticale, captée par les électrodes encéphaliques, se modifient et passent de la production d'ondes EEG de basse amplitude et à haute fréquence (20 à 50 Hz) typiques de l'état d'éveil, à la production d'une oscillation de haute amplitude et basse-fréquence (< 1 Hz) imbriquée dans un motif ondulatoire complexe qui signale une synchronisation massive et généralisée des voies cortico-thalamiques^{110, 112, 113, 114}. Ce ralentissement du taux de décharges synaptiques est

l'expression d'une activité corticale réduite et la dominance des réseaux cortico-thalamiques entraînés dans une oscillation lente et synchronisée, à l'abri d'événements perceptuels.

Environ 90 minutes après l'endormissement, le cerveau fait une première transition vers une phase d'activation. Cette activation EEG du cerveau est semblable à l'état d'éveil, représentée par la désynchronisation et la production d'ondes de bas voltage, rapides et irrégulières. Par contre, elle s'associe à une atonie musculaire provoquée par les relais thalamo-corticaux. Les événements de cette phase de sommeil comprennent: 1) des mouvements oculaires rapides (REM), 2) la contraction des muscles de l'oreille moyenne, 3) l'irrégularité du pouls et de la respiration, 4) l'érection et la vasodilatation des organes pelviens et enfin, 5) des clonies de la face et des extrémités. Il existe des différences manifestes entre l'activation asynchrone de l'EEG lors de l'état d'éveil comparativement au sommeil REM. Selon Maquet et coll.¹¹⁵ (1996) l'activation de l'amygdale serait spécifique au REM contrairement à l'activation asynchrone généralisée de l'état d'éveil. Braun et coll.¹¹⁶ (1998) décrivent l'activation neuronale de l'état REM semblable à un circuit fermé connectant les régions paralimbique et limbique avec les aires visuelles associatives et en l'absence d'activation frontale.

L'émergence du sommeil REM est une condition paradoxale. Cela implique que le sommeil n'exclut pas des états transitoires d'activation EEG. L'alternance entre le sommeil NREM et REM est le résultat de transitions cycliques modulées par les structures situées au niveau du tronc cérébral et mésencéphalique¹¹⁷.

Cette alternance du sommeil lent et du sommeil paradoxal divise les fonctions du sommeil. Le sommeil lent permet la régulation de fonctions somatiques: la sécrétion de l'hormone de croissance, l'activation de la réponse immunitaire, et l'homéostasie cérébrale (dette de sommeil, exercice physique de la journée, consolidation de traces mnésiques). Le sommeil paradoxal entretiendrait les fonctions neuro-cognitives: la synaptogénèse et la maturation du SNC, la consolidation de la mémoire (encodage et

rappel), ainsi que la réactivation d'informations vitales et de processus archaïques essentiels à la survie. Enfin, il offre un support physiologique au rêve.

En résumé, l'architecture électrographique de l'activité cérébrale a été mise en évidence à l'aide des électroencéphalographies du sommeil couplées aux polygraphes somatiques (ECG, EOG, EMGs, capteur naso-buccal, sangles thoraco-abdominales, oxymètre). Elle se démarque par l'alternance cyclique et répétitive d'une séquence de sommeil à ondes lentes (stade NREM) suivie d'une séquence de sommeil paradoxal (stade REM) dont la fréquence et la durée augmentent en fin de nuit. Ces mesures électroencéphalographiques des stades d'éveil, de sommeil lent et de sommeil paradoxal ont été formalisées par Rechtschaffen et Kales¹⁷. On se réfère ici aux critères standard de *la macrostructure du sommeil*.

2.6.1.3 Hiérarchie de l'éveil dans les processus de sommeil

Notre compréhension de l'éveil a considérablement évolué grâce aux données recueillies par de nombreux neurophysiologistes engagés depuis 30 ans dans l'étude du sommeil¹¹⁸. La régularité de l'alternance du sommeil lent et paradoxal cache un processus dynamique parsemé d'éveils partiels. Les systèmes régulateurs de la vigilance interagissent et provoquent des changements dynamiques promoteurs d'éveils ou promoteurs de sommeil. Halász^{119, 120} (1998, 2004) propose ainsi une hiérarchie de "micro-éveils sans réveil dans le sommeil lent et paradoxal" formant la *microstructure du sommeil*. Ces événements phasiques distincts se superposent à un rythme de fond (la macrostructure) qu'ils modifient en amplitude et morphologie. Ils apparaissent spontanément ou sont sollicités par différents types de stimuli. Ils sont indépendants de toute modalité sensorielle. Ils provoquent une interruption brève du sommeil et une transition vers un état d'éveil bref, sans l'apparition de la conscience unifiée du dormeur. Ils occasionnent ainsi une transition vers un stade de sommeil plus profond, plus léger ou encore équivalent.

Les micro-éveils ayant une force d'activation suffisante pour changer le niveau de vigilance à l'échelle des stades du sommeil possèdent une phénoménologie englobant les

composantes EEG, autonomiques et comportementales. La définition conventionnelle de l'éveil inclut des manifestations physiologiques suivantes: activation de l'EEG, augmentation de la tension artérielle, augmentation du tonus musculaire, et changement du rythme cardiaque. L'éveil, par définition, implique une activation corticale. Il existe cependant des réponses partielles d'activation avec des manifestations respiratoires et somatiques sans activation manifeste à l'EEG^{121, 122}. C'est ainsi qu'une nouvelle classification tenant compte de ces données a donné naissance aux termes *éveil cortical*, *éveil sous-cortical*, *éveil autonome* et *éveil comportemental*. La composante autonome peut précéder la composante EEG. Les réactions EEG et végétatives peuvent apparaître découplées car elles peuvent provenir de substrats physiologiques indépendants et séparés. Il n'existe pas d'ordre chronologique et étiologique fixe des micro-éveils durant le sommeil. En fait, l'éveil peut être généré directement par le cortex sous l'impulsion de l'évolution physiologique d'une nuit de sommeil normale ou en réponse à une perturbation sensorielle telle que l'interruption de la respiration, un bruit, une altération de la tension artérielle ou du rythme cardiaque ou un trouble du mouvement.

En conclusion, la réponse activatrice durant le sommeil ne se limite pas à un motif unique précis. Ce dernier fait plutôt partie d'un continuum incluant des événements EEG synchrones, asynchrones ou une combinaison des deux. Un motif EEG dominé par les complexes K et des décharges delta, associé à une augmentation phasique de l'activité musculaire et une tachycardie transitoire est un exemple d'événement de synchronisation. Une diminution de l'amplitude de l'onde accompagnée d'une augmentation de la fréquence, une tachycardie et une augmentation de l'activité musculaire signent un événement de désynchronisation.

2.6.1.5 Nature des micro-éveils spontanés, perturbateurs et pathologiques

Initialement, la base conceptuelle définissant l'éveil pendant le sommeil reposait sur la notion que l'éveil est un marqueur d'interruption, une anomalie nocive, dans le processus naturel du sommeil. Pour les neurophysiologistes de la microstructure, les

micro-éveils dans le sommeil sont au contraire des événements intrinsèques prenant part à la régulation normale du sommeil¹²³.

Le terme micro-éveil a d'abord été utilisé pour désigner les événements EEG phasiques qui n'étaient pas associés aux éveils. Il s'appliquait indépendamment de la morphologie asynchrone ou synchrone de ces événements et à des éveils de type autonome ou comportemental¹²⁴. Schieber et coll.¹²⁵ (1971) décrivait déjà la morphologie de désynchronisation traditionnelle comme des "phases d'activation transitoire" (PAT). L'apparition de micro-éveils de type PAT est inversement proportionnelle à la profondeur du sommeil NREM. Il est plus fréquent dans le sommeil léger que dans le sommeil profond et avec une incidence plus élevée durant le sommeil REM et le stade 1, et apparait le moins fréquemment en stade 3 et 4. Ce type de micro-éveil est plus fréquent durant la pente ascendante des cycles (c.-à-d. lors des transitions de fin de cycle) comparativement à la pente descendante (c.-à-d. à l'amorce d'un cycle) et sa fréquence augmente en fonction de l'évolution naturelle du sommeil en fin de nuit^{126, 127, 125, 128}.

Le concept de micro-éveil s'est élargi ensuite pour inclure des éléments de l'EEG caractérisés par des rythmes lents à haut voltage, des complexes K et des fuseaux, en plus des transitions vers des rythmes rapides et vers une diminution du voltage, associés à des changements autonomiques et comportementaux. Ces éléments ne sont pas des signes d'activation corticale, mais ce sont des motifs EEG réactifs et ils précèdent la plupart du temps les signes EEG d'éveils^{129, 130, 131, 132}. L'apparition brusque d'éléments du sommeil lent (complexes K, décharges delta), plus ou moins accompagnés de modifications somato-végétatives, sont aussi des éveils^{133, 134, 135}.

Les micro-éveils spontanés sont des éléments naturels du cerveau endormi¹³⁶. Ils apparaissent imbriqués dans le rythme de fond. Ils tendent à se retrouver dans la pente ascendante des cycles du sommeil^{124, 128}. En outre, ces micro-éveils se produisent avant et pendant le sommeil REM. Ils restent rares durant le sommeil NREM^{137, 138}. Ces découvertes suggèrent l'existence d'une organisation intrinsèque de sommeil indépendante de toute source de perturbation.

Les phénomènes d'éveil durant le sommeil apparaissent aussi en réponse à des facteurs perturbateurs du sommeil tels que l'apnée obstructive du sommeil, le bruxisme, les mouvements périodiques des jambes, les syndromes douloureux, la contraction d'un sphincter, le passage intestinal. La fréquence et répartition de ces micro-éveils suivent une distribution aléatoire à travers la nuit. Les micro-éveils spontanés se manifestent alors plus rarement lorsque le SNC subit un nombre plus significatif de micro-éveils perturbateurs¹³⁹.

Par exemple, dans l'insomnie primaire, un trouble du sommeil sans évidence de problème mental, induit ou médical, on note une augmentation des micro-éveils pathologiques. Or, la fragmentation du sommeil réduit sa valeur récupératrice^{140, 141, 142}. Cela est vrai même lorsque les micro-éveils n'altèrent pas la macrostructure du sommeil. Suite à l'introduction de l'analyse de la microstructure du sommeil, ces anomalies sont demeurées probantes et signent l'instabilité du sommeil mesuré selon les paramètres appartenant à la classe des micro-éveils^{143, 144}. L'instabilité du sommeil est corrélée avec la somnolence diurne excessive même lorsqu'il n'y a pas d'évidence de fragmentation du sommeil à la conscience du dormeur^{145, 146, 147}.

2.6.1.6 Parasomnies du sommeil NREM

Les parasomnies du sommeil NREM¹⁴⁸ les plus fréquentes incluent: le somnambulisme, les terreurs nocturnes et un état moins grave défini par un éveil confus (*confusional arousal*). Ces trois entités pathologiques débutent durant l'enfance avant la puberté et persistent durant la première partie de la vie adulte. La macrostructure de ces dormeurs est préservée alors que l'architecture du sommeil à l'échelle de la microstructure et l'analyse des micro-éveils sont anormales. En effet, une anomalie des processus d'éveil empêche la réponse de micro-éveils normaux en stade NREM. Ces éveils pathologiques conduisent à un réveil du dormeur dans un état dissocié regroupant des caractéristiques de sommeil mêlées aux caractéristiques d'éveil. Le sommeil NREM montre une augmentation des micro-éveils précédés et accompagnés de synchronisation EEG^{149, 150}. On note également la présence d'ondes delta hypersynchrones. Une

augmentation de l'instabilité du sommeil et d'oscillations de l'éveil se reflètent dans l'analyse microstructurale¹⁵¹.

2.6.2 SGT et données probantes

Relativement peu de patients atteints du SGT ont été évalués à l'aide d'une polysomnographie nocturne en laboratoire. Les études publiées jusqu'à présent rapportent des paramètres liés à la macrostructure du sommeil tels que spécifiés par Rechtschaffen et Kales^{17, 152} il y a 30 ans. Durant la préparation et la mise à jour de notre recherche, un total de onze études de langue anglaise ont été recensées à l'aide du moteur de recherche Medline et par le biais de références bibliographiques. Ces études couvrent trente années de publication scientifique, de 1972 à 2005. Quatre de ces études rapportent des mesures polysomnographiques standard sans sujets contrôles. Une étude¹⁵³ inclut et compare des patients souffrant du SGT, de neuroacanthocytose et de la Maladie de Huntington. Six études sont contrôlées avec des sujets sains pairés pour l'âge et le sexe.

2.6.2.1 Mesures polysomnographiques

Les premières recherches datent des années soixante-dix, lorsque Zarcone et coll. (1972)¹⁵⁴ présentent une étude polysomnographique non-contrôlée de deux sujets atteints du syndrome (voir tableau 2.6.2.1).

Tableau 2.6.2.1: Cohortes de cinq études polysomnographiques de sujets atteints du SGT sans sujets contrôles.

Auteur principal	Patients	Âges	Rx
Zarcone (1970)	2	?	?
Jankovic (1987)	34	?	oui
Silvestri (1990)	4	19,7	non
Moeller (1992)	2	26-34	non
Silvestri (1995)	9	11-32	non

Jankovic et coll. (1987)¹⁵⁵ postulent une diminution du sommeil REM chez 18 des 34 sujets SGT enregistrés. Silvestri et coll.¹⁵³ (1995) rapportent une diminution du sommeil REM, ainsi qu'un état REM mal défini, mais une augmentation du sommeil lent chez neuf sujets atteints du SGT. Moeller et Krieg¹⁵⁶ (1992) rapportent une diminution du pourcentage de sommeil à ondes lentes dans les polysomnographies de deux sujets adultes, sans médicaments au cours de l'étude. Ces derniers auteurs concluent à la présence non-spécifique d'une diminution du sommeil NREM chez les sujets porteurs d'une pathologie cérébrale qu'il s'agisse du syndrome de Gilles de la Tourette, de la maladie de Huntington ou de l'infection cérébrale du VIH.

Nous retenons surtout les résultats des sept cohortes comparées avec sujets sains (voir tableau 2.6.2.2). Mendelson et coll. (1979)¹⁵⁷ dans la première étude contrôlée portant sur six patients et neuf volontaires sains, âgés entre 10 et 20 ans, notent une diminution de 30% du sommeil delta (sommeil à ondes lentes). Ces auteurs considèrent qu'un tel résultat est non-spécifique puisque ces anomalies ont été observées dans les cas de schizophrénie, de dépression majeure, d'alcoolisme et d'hypothyroïdie. Hashimoto et coll. (1981)¹⁵⁸ lors d'une étude polysomnographique de 9 patients et 9 contrôles âgés de 4 à 12 ans, notent l'absence de différences spécifiques des stades entre les sujets atteints du SGT et les sujets contrôles.

Tableau 2.6.2.2: Cohortes de sept études polysomnographiques de sujets atteints du SGT pairés avec sujets sains.

Auteur principal	Patients	Sujets sains	Âges	Rx
Mendelson (1979)	6	9	10-20	non
Hashimoto (1981)	9	9	4-12	non
Glaze¹ (1983)	12	7	8-23	non
Glaze² (1983)	2	3	48	non
Voderholzer (1997)	7	7	18-52	non
Cohrs (2001)	25	11	16-44	oui
Kostanecka-Endress (2003)	17	16	8-16	non

¹ cohorte de jeunes sujets, ² cohorte de 2 sujets adultes

Par la suite, Glaze et coll.¹⁵⁹ (1983) produiront une étude polysomnographique de douze patients âgés de 8 à 23 ans, et de deux patients âgés de 48 ans pairés à des groupes contrôles sans trouble du sommeil. Cette étude est citée dans la plupart des articles qui suivront sa parution. Les auteurs rapportent, contrairement à Mendelson, une augmentation du sommeil delta. Ils notent également une augmentation des éveils durant la nuit, une diminution du sommeil REM, ainsi que la présence d'états d'éveil subis accompagnés de désorientation ("*paroxysmal events*") dans le groupe de patients plus jeunes. Voderholzer et coll. (1997)¹⁶⁰ ne retrouvent aucune différence des stades REM et NREM de 7 sujets atteints du SGT comparés à 7 sujets sains.

Les avancées technologiques des années 90 ont permis d'informatiser le captage et l'analyse de l'activité somnographique augmentant ainsi la standardisation des mesures de l'architecture du sommeil et facilitant la comparaison entre études. L'étude de Cohrs et coll. (2001)¹⁶¹ apporte une critique et un éclairage utile aux méthodologies ainsi qu'aux paramètres des études antérieures. Leur étude rapporte les mesures du sommeil chez 25 sujets atteints du SGT comparés à 11 sujets sains. Les auteurs concluent à une diminution de l'efficacité du sommeil. Une analyse corrélationnelle révèle que l'instabilité du sommeil, mesurée par la fréquence des éveils, l'efficacité du sommeil et le nombre de transitions de stades, augmente en fonction du TSSS (*Tourette Syndrome Severity Scale*), une échelle vidéo qui permet de mesurer le nombre et la fréquence des tics. Les investigateurs notent que le nombre d'éveils EEG, impliquant une activité corticale brève, associée à une activité motrice durant le sommeil, est moins élevé que chez les sujets sains. Dans l'étude la plus récente publiée à ce jour, Kostaneck-Endress et coll. (2003)¹⁶² se concentrent sur l'étude du sommeil des enfants et des adolescents. Ils confirment l'existence d'une diminution de l'efficacité du sommeil chez les patients par la comparaison d'une cohorte de 17 sujets atteints du SGT et 16 sujets sains pairés pour l'âge, le sexe et le QI non-verbal. Ils citent une diminution du stade 2, et l'augmentation du temps d'éveil durant la nuit, de la latence du sommeil, et du temps total de sommeil.

2.6.2.2 Activité motrice durant le sommeil

Les premiers investigateurs du sommeil des patients atteints du SGT, Shapiro et coll. (1978)³ et Leckman, Cohen (1983)⁴, soupçonnaient la disparition des tics durant le sommeil. Contrairement à ces rapports préliminaires, Glaze et coll. (1983)¹⁵⁹ rapportent la présence de tics moteurs dans douze polysomnographies sur quatorze (voir Tableau 2.6.2.2). Cette même observation est rapportée indépendamment dans deux études basées sur des questionnaires: Ehrenberg et coll. (1985)¹⁶³ notent que 8 patients sur 58 rapportent des tics durant le sommeil; Kovacevic-Ristanovic et coll. (1987)¹⁶⁴ notent que, chez 59 sujets atteints du SGT, 19% rapportent la persistance de tics moteurs et 8,6 % de tics vocaux. Une étude d'enregistrement EEG portatif, publiée par Drake et coll. en 1992¹⁶⁵, note, sans en préciser ni la fréquence ni le stade de sommeil, la présence de tics durant la nuit. Jankovic (1987)¹⁵⁵ rapporte la persistance de tics moteurs dans tous les stades du sommeil chez 23 patients parmi les 34 ayant subi une polysomnographie, et la persistance de tics vocaux chez 4 patients.

Dans une étude destinée à comparer l'effet du sommeil sur diverses neuropathologies du mouvement, Silvestri et coll. (1990)¹⁶⁶ observent la persistance de mouvements durant tous les stades du sommeil dans les polysomnographies réalisées chez 4 patients SGT de sexe masculin, sans médication durant l'enregistrement, et dont la moyenne d'âge est de 19,7 ans. Ces auteurs précisent toutefois que les mouvements sont fréquents durant les phases légères du sommeil et diminuent jusqu'à devenir rares en sommeil delta et en sommeil REM. Fish et coll. (1991)¹⁶⁷ publient une première étude incorporant l'analyse d'époques transitionnelles (2 secondes) et objectivent la présence de tics durant le sommeil léger et le sommeil REM chez les treize patients étudiés. L'âge des patients n'est cependant pas précisé, et plusieurs patients sont sous médication au moment de la polysomnographie (anti-dopaminergiques, benzodiazépines). Il n'y a pas de discussion sur l'usage des médicaments et le sommeil, bien qu'il soit documenté ailleurs l'effet bien connu des hypnotiques¹⁶⁸ sur les stades REM et delta, et l'effet des neuroleptiques sur le stade delta¹⁵⁷.

**Tableau 2.6.2.3: Présence de tics durant le sommeil
selon les études polysomnographiques**

Auteur Principal	Patients	Âges	Rx	Vidéo	Tics
Hashimoto (1981)	9	4-12	non	non	oui
Glaze¹ (1983)	12	8-23	non	oui	oui
Glaze² (1983)	2	48	non	oui	non
Jankovic (1987)	34	?	oui	?	oui
Silvestri (1990)	4	19.7	non	oui	oui
Fish (1991)	13	?	oui	oui	oui
Müller (1994)	1	18	non	non	non
Silvestri (1995)	9	11-32	non	?	oui
Voderholzer (1997)	7	18-52	non	oui	non
Cohrs (2001)	25	16-44	oui	oui	oui
Kostanecka-Endress (2003)	17	8-16	non	oui	oui

¹cohorte de jeunes sujets, ²cohorte de 2 sujets adultes

Silvestri et coll. (1995)¹⁶⁹ retrouvent leurs observations antérieures dans une nouvelle cohorte de neuf sujets atteints du SGT âgés entre 11 et 32 ans. Ils introduisent des marqueurs de la microstructure du sommeil (complexes K, ondes alpha, ondes lentes, fuseaux) et observent la présence de ces marqueurs avant ou après l'apparition d'un mouvement. Par la suite, Müller, Voderholzer et coll. (1994, 1997), dans une étude de cas¹⁷⁰, puis dans l'étude¹⁶⁰ de sept patients atteints du SGT et sept sujets contrôles âgés de 18 à 52 ans, rapportent n'avoir observé aucun tic durant les enregistrements polysomnographiques. Ces deux dernières études mentionnent pour la première fois la présence d'un syndrome d'impatience musculaire des jambes dans l'étude de cas et chez cinq patients sur sept de l'étude contrôlée, et de mouvements périodiques des bras chez quatre patients.

Les avancées technologiques aidant, Cohrs et coll. (2001)¹⁶¹ produisent une analyse exhaustive des mouvements de 25 sujets atteints du SGT comparés à 11 sujets sains enregistrés sur vidéo numérique synchronisée aux polysomnographies. Ils distinguent 2 types de mouvements: les tics et les mouvements autres durant le sommeil (“*non-tic movements*”). Ce dernier type se retrouve autant chez les sujets atteints du SGT que les sujets sains. Ils observent la présence de tics chez les sujets SGT dans tous les stades du sommeil (REM et NREM), notent plus de tics en sommeil REM que dans les stades NREM et précisent que l’intensité des tics est légère lorsque comparée aux tics diurnes. Ils notent en outre une augmentation de l’activité motrice (tics et autres mouvements) durant le sommeil par rapport aux sujets sains ainsi que dans le stade REM par rapport au stade NREM. Kostanecka-Endress et coll. (2003)¹⁶² utiliseront les mêmes paramètres visuels afin de caractériser l’activité motrice nocturne des enfants et adolescents atteints du SGT. Ils ne retrouvent pas d’augmentation de l’activité motrice (tic ou autre) chez 17 jeunes sujets atteints d’un SGT d’intensité modérée selon le Tourette Syndrome Severity Scale (TSSS moyen = 3,4). Par comparaison, les sujets atteints de SGT dans l’étude de Cohrs présentaient un TSSS moyen de 5,6 (0,5 à 8,0). L’étude de Kostanecka-Endress rapporte une augmentation d’éveils moteurs brefs durant le sommeil à ondes lentes. Aucun sujet atteint de SGT ne présente de syndrome d’impatience musculaire ou d’apnée du sommeil.

2.7 Objectifs de la présente étude

Notre recherche vise à objectiver la présence de troubles du sommeil chez les patients atteints du SGT. Tout comme la désinhibition comportementale chez les jeunes patients SGT, nous croyons que les troubles du sommeil sont une des manifestations de la dysmaturité des NGC. En outre nous postulons que cette dysmaturité aurait un impact sur l’architecture du sommeil. La variable principale, c’est-à-dire le sommeil, est évaluée à l’aide d’un questionnaire portant sur les troubles du sommeil et d’enregistrements polysomnographiques en laboratoire. Nous nous sommes appliqués à comparer un groupe d’enfants atteints avec un groupe de sujets sains pairés pour l’âge, le niveau de scolarité et le bien-être psychologique. Dans cette portion du protocole, les mesures polysomnographiques comparées sont: la macro-structure du sommeil, les micro-éveils

durant le sommeil NREM, le nombre de transitions de stades, la durée du temps d'éveil après l'endormissement, la stabilité de chaque stade et les mouvements périodiques des jambes. Une étude ancillaire comparera l'analyse spectrale et la mesure du CAP chez ces deux groupes d'enfants. Une autre étude ancillaire utilisera les résultats de tests informatisés administrés en même temps que les questionnaires psychopathologiques afin de mesurer les déficits attentionnels des enfants atteints du SGT.

3 Méthodologie

Les patients étaient recrutés à la Clinique du Tourette de l'Hôpital Ste-Justine à Montréal. Les sujets sains étaient recrutés parmi une population d'enfants d'âge scolaire.

Les sujets atteints avaient un diagnostic de Syndrome de Gilles de la Tourette selon les critères du DSM-IV et les critères du TS Classification Study Group. Ils devaient être âgés entre 8 et 14 ans. Ils étaient évalués par un neurologue spécialisé dans les troubles du mouvement avant d'être référés aux investigateurs de ce protocole de recherche.

La présence d'une médication avec niveau plasmatique détectable durant les polysomnographies ou de comorbidités secondaires (phobie sociale, dépression, abus de substances) formaient les seuls critères d'exclusion. Les patients pouvaient présenter des symptômes comorbides fréquents lors du diagnostic de SGT (THADA, TOC). En effet, il existe peu de patients avec une pathologie purement motrice et vocale. Cette stratégie de recrutement visait à sélectionner des patients avec un syndrome clairement identifiable, une gravité n'empêchant pas l'enregistrement de deux nuits de polysomnographie en laboratoire, et exempts de comorbidité nécessitant une médication ou d'une condition secondaire superposée pouvant directement affecter le sommeil lors des enregistrements.

Un per diem était remis aux parents pour dédommager les frais de stationnement et les repas couvrant 2 nuits et une journée passés au Laboratoire du sommeil de l'Hôtel-Dieu de Montréal.

3.1 Participants

Dix patients atteints de SGT ont été recrutés, sept garçons et trois filles (voir tableau 3.1.1). Ils ont complété deux nuits consécutives d'enregistrement. Un sujet SGT, une fillette, a été retiré de l'analyse à cause d'un enregistrement incomplet en cours de nuit (patient no. 4).

Tableau 3.1.1: Caractéristiques cliniques des sujets atteints du SGT

No.	BECK	IDE	YBOCS	QPTS	Débuts Sx	Tics	Atcds F
1	7	15	6	65	7 ans	modéré	+
2	3	5	9	54	3 ans	modéré	+
3	1	4	15	57	6 ans	léger [†]	+
4	19	13	15	81	7 ans	modéré	+
5	6	15	3	61	3 ans	modéré-sévère [†]	-
6	17	12	17	83	7 ans	léger	+
7	0	8	6	53	4 ans	modéré	?
8	17	6	26	61	8 ans	modéré	+
9	2	3	6	48	3 ans	léger	+
10	11	5	22	45	2 ans	nil	-

[†]méthylphénidate: sevré pendant 5 demie-vies avant les polysomnographies. BECK: Inventaire d'anxiété de Beck; IDE: Inventaire de dépression pour enfants; YBOCS: Yale Brown Obsessive – Compulsive Scale; QPTS: Questionnaire pédiatrique des troubles du sommeil.

La durée moyenne des tics chez les patients avant l'enregistrement polysomnographique en laboratoire était de 4,3 ans ($\overline{ET} = 2,3$, étendue = 2 – 8 ans). La gravité des tics, évaluée durant la journée entre les deux nuits d'enregistrement, allait de légère chez deux patients, modérée chez cinq patients, à modérée-sévère chez un patient. Un patient, âgé de 11 ans, n'a présenté aucun tic moteur ou sonore et était considéré en rémission.

Douze sujets contrôles ont participé au protocole de recherche. Trois sujets ont été retirés du protocole suite aux polysomnographies. En effet, un sujet sain a présenté des terreurs nocturnes et deux sujets sains ont présenté des épisodes d'insomnie durant la deuxième nuit d'enregistrement. Ainsi, neuf sujets SGT, sept garçons et deux filles, âgés entre 9 et 14 ans ($\overline{M} = 11,3$; $\overline{ET} = 1,8$) et neuf sujets contrôles, six garçons et trois filles, âgés entre 8 et 16 ans ($\overline{M} = 10,2$; $\overline{ET} = 2,2$ ans) ont été retenus pour fins d'analyse (voir tableaux 3.1.2 et 3.1.3).

Tableau 3.1.2: Caractéristiques cliniques des sujets sains

No	Beck	IDE	YBOCS	QPTS	Âge	Sexe
1	4	5	7	68	11	M
2	1	2	6	48	9	M
3	0	3	6	44	11	M
4	0	5	0	39	8	M
5	10	9	3	60	11	M
6	4	4	1	55	11	F
7	2	3	8	40	9	F
8	4	5	8	61	16	F
9	6	2	0	54	10	M

BECK: Inventaire d'anxiété de Beck; IDE: Inventaire de dépression pour enfants; YBOCS: Yale Brown Obsessive –Compulsive Scale; QPTS: Questionnaire pédiatrique des troubles du sommeil.

Aucun sujet sain retenu n'a présenté de complications gestationnelles ou périnatales, ou de problème neuro-développemental. Les enfants atteints du SGT ont une histoire pédiatrique plus chargée que leur contrôles. En effet, dans la cohorte des neuf patients retenus, deux avaient souffert de prématurité, l'un de 22 semaines et le second de moins de 37 semaines. Les recensements national et provincial des naissances associent de nombreux problèmes développementaux aux naissances prématurées.

Tableau 3.1.3: Caractéristiques démographiques des sujets de recherche

Sujets SGT	Sexe	Âge (ans)	Sujets Sains	Sexe	Âge (ans)
1	M	11	1	M	11
2	M	11	2	M	9
3	M	12	3	M	11
5	M	9	4	M	8
6	M	9	5	M	11
7	M	11	6	F	11
8	F	14	7	F	9
9	F	14	8	F	16
10	M	11	9	M	10

BECK: Inventaire d'anxiété de Beck; IDE: Inventaire de dépression pour enfants; YBOCS: Yale Brown Obsessive –Compulsive Scale; QPTS: Questionnaire pédiatrique des troubles du sommeil.

On note également plusieurs diagnostics reçus en bas âge: celui de trichotillomanie, une méningo-encéphalite virale à l'âge de 15 mois suivie d'une réadaptation à la marche jusqu'à l'âge de deux ans, un trauma crânien à l'âge de 6 ans, et une hyperplasie des adénoïdes traitée par exérèse à l'âge de 5 ans. Sept enfants sur neuf avaient des antécédents familiaux positifs pour le SGT. Deux garçons rapportaient un diagnostic de THADA. L'un prenait toujours du méthylphénidate et l'autre avait cessé cette médication depuis un an avec succès et maintenait d'excellents résultats scolaires. Un garçon présentait une lenteur d'apprentissage sans hyperactivité, pour laquelle il était traité avec du méthylphénidate. Cette médication a été cessée la nuit précédant les deux nuits d'enregistrement en laboratoire. Compte tenu d'une courte demie-vie, la médication se trouvait ainsi complètement éliminée du SNC. Une fillette atteinte du SGT avait reçu les diagnostics d'hyperactivité sans déficit attentionnel et de TOC léger, mais ne prenait aucune médication pour ces conditions.

3.2 Instruments de mesure

3.2.1 Mesures développementales et psychopathologiques

Les patients et les sujets sains se soumettaient à une évaluation semi-structurée visant à recueillir l'histoire neuro-développementale et les problèmes de sommeil. Les mesures psychopathologiques étaient destinées à assurer l'homogénéité des cohortes pour qu'elles restent comparables et éliminer les facteurs confondants pour les troubles du sommeil. Les symptômes obsessionnels compulsifs étaient évalués à l'aide du Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (YBOCS)¹⁷¹. Ils sont classés en trois catégories: absents (< 9 points), probables (9 à 16 points) et significatifs (≥ 17 points). Les symptômes dépressifs étaient évalués à l'aide de l'Inventaire de Dépression pour Enfants (IDE)¹⁷². Le score final pouvait varier de 0 à 54. Des résultats préliminaires suggèrent que les populations non psychiatriques ont un score moyen de 9. Une cote supérieure à 12 est suggestif d'une dépression. Les symptômes anxieux étaient évalués à l'aide de l'Inventaire de l'Anxiété de Beck (BECK)¹⁷³. Ils sont classés en quatre catégories: absents (< 10 points), légers (10 à 18 points), modérés (19 à 29 points) et graves (≥ 30

points). Ces questionnaires ont été adaptés à une population de langue française et d'âge scolaire.

3.2.1.1 Questionnaire semi-quantitatif des troubles du sommeil

Le questionnaire pédiatrique des troubles du sommeil (QPTS) est adapté du Pediatric Sleep Disturbance Questionnaire¹⁷⁴ (Cook J., Larry B., 1990) pour une population de langue française. Il mesure les difficultés de sommeil chez les enfants et les adolescents dans les catégories suivantes: s'endormir, se réveiller durant la nuit, ne pas pouvoir trouver le repos, avoir un sommeil interrompu, se sentir fatigué et somnolent le jour. Un enfant qui obtiendrait un résultat élevé a un sommeil moins récupérateur ou ne parvient pas à bien dormir selon des normes attendues. Le questionnaire est formé de 35 questions portant sur le sommeil et 8 items de validation du questionnaire. La cote minimale est de 35 et correspond à l'absence de trouble de sommeil. La cote maximale de 198 représente un questionnaire non fiable. Les populations recensées par les auteurs du questionnaires rapportent des moyennes entre 52,4 et 65,1 (voir Tableau 3.2.1.1).

Tableau 3.2.1.1: Quatre cohortes d'enfants du North Dakota
Moyennes, écarts types et étendue du QPTS

Population	N	Moyenne	Écart-Type	Étendue
Paralysie cérébrale	37	55,4	12,5	35 – 97
Amérindiens I	65	65,1	23,3	36 – 135
Amérindiens II	50	64,1	17,1	38 – 108
SGT	14	52,4	11,8	35 – 79

Tiré de: Cook J, Burd L, *Preliminary Report on Construction and Validation of a Pediatric Sleep Disturbance Questionnaire*, Perceptual and Motor Skills, 1990; 70: 259-267.

3.2.2 Mesures polysomnographiques

L'instrumentation des sujets de recherche comprenait le montage électrographique suivant: six électrodes EEG standard en C3-A2, C4-A1 et O1-A2, les électro-oculogrammes droit et gauche, l'électromyogramme du menton, l'ECG,

l'oxymètre digital (Nellcor N200), les sangles thoraco-abdominales, un capteur naso-buccal et finalement les électromyogrammes des tibias antérieurs droit et gauche.

Une technicienne formée en mesure du CAP et analyse spectrale analysait les polygraphies selon les critères standard des époques de 20 secondes selon Rechtschaffen et Kales¹⁷, puis les critères de micro-éveils. Les mesures suivantes étaient analysées: la durée de l'enregistrement, le temps total de sommeil, l'efficacité et la stabilité du sommeil, le temps total puis le pourcentage de chaque stade, la durée totale de l'éveil après l'endormissement, le nombre de transitions de stades, le nombre de réveils et la latences des stades. Les micro-éveils (ME) recensés, définis selon les critères de l'American Sleep Disorders Association (ASDA, 1992), devaient être bien différenciés du rythme de fond et présenter des ondes alpha ou un retour vers une fréquence rapide.

3.2.3 Mesures statistiques

Le logiciel SPSS pour Windows version 10.0 (SPSSinc) a servi d'outil d'analyse. Les statistiques descriptives ont calculé les moyennes, les écarts types et la dispersion des données. Le test Mann-Whitney U est utilisé pour les comparaisons entre groupes ayant une distribution non-paramétrique ($n \leq 30$). Deux types d'hypothèses sont retenus. L'hypothèse bilatérale que les deux groupes comparés soient différents est testée avec une probabilité bicodale à $p \leq 0,05$. Deuxièmement, dans ce cadre de recherche expérimentale, nous considérons que l'atteinte neurophysiologique des enfants SGT prédispose ceux-ci à présenter plus de micro-éveils ou encore plus d'instabilité du sommeil que les sujets sains. Nous testons ces hypothèses unilatérales avec une probabilité uncodale $p \leq 0,05$.

3.3 Déroulement de l'étude

Chaque enfant était rencontré pour visiter le laboratoire du sommeil et recevoir des explications concernant le déroulement de l'étude. Il signait ensuite un consentement dans lequel il déclarait ne pas s'opposer à l'étude. Le parent ou le gardien légal prenait connaissance des objectifs et de la méthodologie de l'étude et acceptait la participation de son enfant en signant le consentement éclairé. Au moins un des parents, ou son tuteur

légal, devait être présent en tout temps et devait dormir dans une chambre adjacente lors des enregistrements au laboratoire du sommeil.

Le patient avec l'aide de ses parents ou son tuteur légal répondait à un questionnaire visant à évaluer la présence ou non de troubles du sommeil et l'impact de ces difficultés sur les tics et autres symptômes présentés le jour. À ces mesures de base s'ajoutait une étude polysomnographique nocturne au laboratoire du sommeil, incluant une nuit d'adaptation, une journée d'observation durant laquelle des tests d'attention et une entrevue avec les investigateurs de l'étude étaient faits, puis une deuxième nuit d'enregistrement polysomnographique. Ces dernières 36 heures avaient lieu la fin de semaine, et se terminaient au matin de la deuxième nuit. L'entrevue semi-structurée avec les parents et les enfants permettait de recueillir les antécédants personnels et familiaux, ainsi que l'histoire neuro-développementale. Les observations cliniques pour chacun des sujets ont servi de base pour évaluer la présence et l'intensité des tics et des comorbidités primaires. Elle incluait un inventaire des tics moteurs et vocaux présentés habituellement par le patient et pour lesquels il nous était référé. Si cette dernière étape était déjà accomplie par le neurologue référant, elle n'était pas répétée.

Tous les sujets participants ont été enregistrés durant deux nuits consécutives, entre 21h00 et 07h30, au laboratoire du sommeil de l'Hôtel-Dieu de Montréal. Afin d'éliminer les effets de la première nuit d'accommodation, seuls les enregistrements de la seconde nuit ont été analysés. Il ne s'agissait pas d'une étude pharmacologique, aussi aucun médicament n'était prescrit dans le cadre de cette étude.

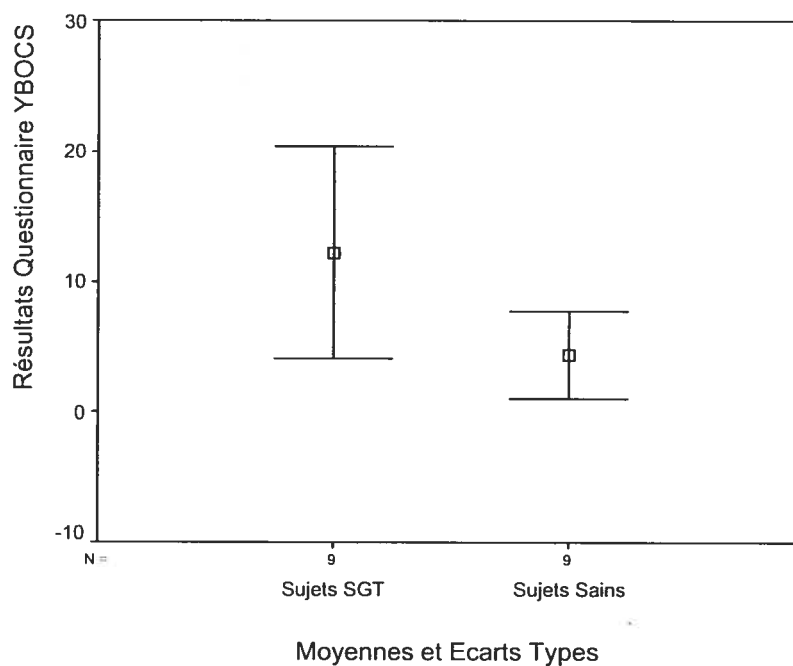
4 Résultats

4.1 Données psychopathologiques

4.1.1 Mesure de la comorbidité primaire

Le questionnaire des obsessions et des compulsions identifie trois enfants SGT avec des cotes significatives ($YBOCS \geq 17$), soit 17, 22 et 26 respectivement. Des valeurs égales ou supérieures à 17 indiquent un niveau cliniquement significatif d'obsessions et de compulsions. Parmi ces trois sujets, un seul se qualifiait pour un diagnostic de TOC d'intensité légère selon les critères DSM-IV (voir Figure 4.1.1 et Tableau 4.1.2).

FIGURE 4.1.1: QUESTIONNAIRE YBOCS



Les sujets SGT ($\underline{M} = 12,22$; $\underline{ET} = 8,12$) présentent davantage de symptômes obsessionnels-compulsifs que les sujets sains ($\underline{M} = 4,33$; $\underline{ET} = 3,35$) et sont statistiquement différents ($\underline{U}^b = 17,5$; $p < 0,05$).

4.1.2 Mesures des comorbidités secondaires

Au niveau des comorbidités secondaires, les questionnaires des sujets SGT rapportent dans l'ensemble des symptômes comorbides absents, ou légers pour l'humeur dépressive ($IDE < 12$) et l'anxiété ($BECK \geq 10 - 18$).

Bien que l'on note une différence statistique ($\underline{U}^b = 17,5$; $p < 0,05$) entre l'IDE des sujets SGT ($\underline{M} = 8,11$; $\underline{ET} = 4,70$) et l'IDE des sujets sains ($\underline{M} = 4,22$; $\underline{ET} = 2,17$), aucun enfant SGT ne présente un tableau de dépression majeure compatible aux critères DSM-IV (voir Tableau 4.1.2). Tous les sujets sains obtenaient une cote à l'IDE inférieure à 10. Au niveau de la sphère anxieuse, on note trois patients obtenant des cotes supérieures à 10 (17, 17 et 11) au questionnaire BECK-Anxiété. Un sujet sain obtenait une cote de 10, c'est-à-dire un niveau d'anxiété léger, dans la limite inférieure. Encore ici, aucun sujet ne présente un syndrome anxieux réunissant tous les critères DSM-IV pour un diagnostic formel de trouble anxieux. En outre, les cohortes sont statistiquement comparables ($\underline{U}^b = 27,5$; $p = ns$).

Tableau 4.1.2: Niveaux des comorbidités comparés à l'aide de questionnaires semi-quantitatifs

Questionnaires	Sujets	Sujets	M-W	M-W
Semi-quantitatifs	SGT	Sains	\underline{U}^b	\underline{U}^u
YBOCS ¹	12,22 (8,12)	4,33 (3,35)	*	*
B_Anxiété ²	7,11 (6,54)	3,44 (3,20)	ns	ns
IDE ³	8,11 (4,70)	4,22 (2,17)	*	*

¹Yale Brown Obsessive Compulsive Scale, ²Beck Anxiété, ³Inventaire de Dépression pour Enfants, Mann-Whitney \underline{U}^b : test bilatéral. Mann-Whitney \underline{U}^u : test unilatéral à droite. ns: non-significatif; *: $p < 0,05$.

En résumé, cette cohorte de neuf enfants atteints du SGT est représentative de la population d'enfants évalués à la Clinique du Tourette de l'Hôpital Ste-Justine. Malgré l'effort concerté des investigateurs pour sélectionner des sujets de recherche exempts de comorbidités primaires, il a été impossible de recruter une cohorte d'enfants sans diagnostic de THADA ou de TOC. Les enfants de cette cohorte, bien qu'affectés par le

SGT et présentant parfois des symptômes comorbides légers (THADA et TOC), sont sans exception bien adaptés à leur condition. Ils entretiennent des liens positifs avec leurs pairs et leur famille. Ils fonctionnent à un niveau académique normal à supérieur, avec ou sans aide pédagogique. En cela, les sujets SGT étaient comparables aux sujets sains (voir tableau 4.1.2). La comorbidité TOC différencie les sujets SGT des sujets sains. Nous considérons que ces résultats sont congruents avec les données épidémiologiques conférant au TOC une forte association au SGT et non une psychopathologie distincte.

Sur les douze sujets sains recrutés, neuf ont été retenus. En effet, la variable principale étant le sommeil, les enfants sains sujets à des troubles de sommeil connus ou notés lors de leur polysomnographie ont été éliminés. Pour ce qui est des comorbidités secondaires, les enfants avec des symptômes dépressifs, obsessionnels ou anxieux suffisamment importants pour altérer leur fonctionnement étaient également éliminés. Nous avons néanmoins conservé un sujet sain présentant un niveau d'anxiété à 10, c'est-à-dire à la limite inférieure au questionnaire de dépistage de Beck pour une anxiété légère. Ce garçon ne présentait pas de problèmes de fonctionnement, ni un diagnostic de trouble anxieux selon les critères du DSM-IV. Son efficacité globale de sommeil était à 96.9% ($\underline{M} = 94,12$; $\underline{ET} = 5,25$). Il ne présentait aucune anomalie neuro-développementale, pas de THADA et aucune plainte subjective d'un mauvais sommeil ($QPTS = 60$; $\underline{M} = 58,56$; $\underline{ET} = 11,18$). Nous avons donc conservé ses données brutes qui sont incluses dans les résultats actuels.

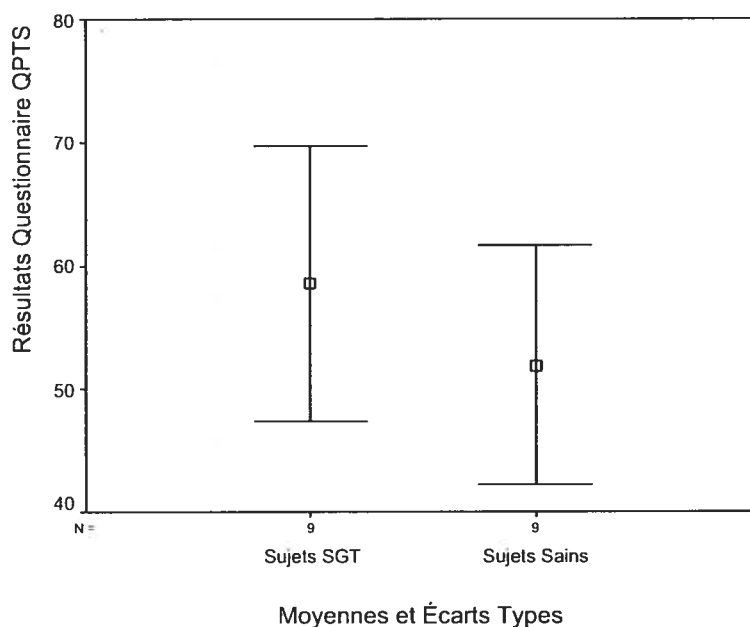
La question d'une cohorte de sujets contrôles totalement épurée de cotes limites se pose. Nous croyons que le résultat limite du Beck n'était pas un indicateur fiable d'un niveau d'anxiété suffisamment élevé pour altérer la qualité du sommeil de cet enfant ou même de son fonctionnement global. Il nous est donc apparu adéquat de le maintenir dans la cohorte de sujets contrôles. En outre, nous nous sommes questionnés sur la validité des critères de sélection des sujets sains : sont-ils représentatifs de la population générale des enfants de cette fourchette d'âge ou surper-normaux? En outre, sélectionner des enfants avec des symptômes obsessionnels, de THADA et dépressifs pour la cohorte des contrôles ne serait-il pas un meilleur pairage consistant à éliminer toute différence

confondante en dehors des tics? Ce dernier scénario nous semblait peu réaliste et n'apparaît pas supérieur à ce que notre devis actuel propose.

4.1.3 Troubles du sommeil et questionnaire QPTS

Nos deux groupes, sujets atteints du SGT et sujets sains, sont statistiquement comparables ($U^b = 28,0$; $p = ns$). Les sujets SGT obtiennent les résultats suivants: moyenne = 58,56, écart type = 11,18, étendue = 45 - 83. Les sujets sains présentent une moins grande étendue dans les résultats: moyenne = 51,89, écart type = 9,66, étendue = 39 - 66 (voir Figure 4.1.3).

FIGURE 4.1.3: QUESTIONNAIRE QPTS



Aucun sujet sain retenu n'a souffert d'un trouble du sommeil durant la petite enfance. Or, cinq sujets SGT rapportent avoir eu des problèmes de sommeil durant cette période. On recense ainsi: deux cas de somnambulisme, un cas d'énurésie, un cas d'insomnie complète avec hyperactivité jusqu'à l'âge de 10 mois, un cas d'hypersomnie jusqu'à l'âge de 4 ans, et enfin des éveils paroxystiques nocturnes. Deux patients se plaignent d'un sommeil difficile encore aujourd'hui.

4.2 Données polysomnographiques

Les paramètres retenus incluent les éléments suivants de la macrostructure du sommeil: durée totale de l'enregistrement, temps total de sommeil, efficacité du sommeil, latences des stades profonds (stades 3 et 4), NREM et REM, ainsi que les pourcentages des stades 1, 2, 3-4 et REM (voir tableau 4.2.1). Les éléments retenus pour décrire les événements à l'échelle de la microstructure du sommeil sont: le nombre de micro-éveils durant le sommeil NREM, le nombre de transitions de stades, la durée du temps d'éveil après l'endormissement et la stabilité de chaque stade. Enfin, les mouvements périodiques des jambes sont notés (voir tableau 4.2.2). Dans cette dernière série d'analyses, le nombre de patients et de sujets sains est réduit à 8. En effet, à cause de fichiers informatiques corrompus, certaines données concernant la microstructure du sommeil n'étaient plus accessibles pour deux sujet: un sujet SGT et un sujet sain.

4.2.1 Analyse de la macrostructure du sommeil

La macrostructure du sommeil des enfants SGT est comparable à celles des sujets sains pour ce qui est des valeurs de la durée de l'enregistrement, du temps total de sommeil, des latences du sommeil profond, du stade NREM, du stade REM et de l'efficacité de leur sommeil.

On note une tendance vers la différence entre les deux groupes pour ce qui est du stade 2 (voir tableau 4.2.1). Lorsque l'hypothèse unidirectionnelle est retenue, la différence entre les deux groupes devient significative ($U^u = 19,0$; $p < 0,05$). En effet, les sujets SGT passent plus de temps en stade 2 durant leur deuxième nuit de sommeil que les sujets sains. Ensuite, on note une tendance vers la différence pour l'efficacité du sommeil des enfants sains comparée à celle des sujets SGT ($U^u = 25,0$; $p \leq 0,10$). Ces différences statistiques suggèrent que le sommeil des sujets SGT est plus instable que celui des sujets sains. La durée des stades 1, profond, NREM et REM est comparable entre les deux groupes.

**Tableau 4.2.1: Somnographies
des sujets SGT comparés aux sujets sains**

Paramètres somnographiques	Sujets SGT	Sujets Sains	\underline{U}^b (p)	\underline{U}^u (p)
Deuxième nuit d'enregistrement				
Durée d'enregistrement (min)	542,56 (35,63)	543,34 (24,52)	ns	ns
Macrostructure				
Sommeil total (min)	492,48 (44,54)	489,99 (44,9)	ns	ns
Latences (min)				
Sommeil profond (3-4)	15,71 (9,88)	16,11 (8,39)	ns	ns
Sommeil NREM	13,71 (8,85)	11,48 (8,04)	ns	ns
Sommeil REM (min)	100,26 (37,72)	114,84 (42,15)	ns	ns
Efficacité du sommeil (%)	93,24 (3,39)	94,12 (5,25)	ns	T
Durée des stades (%)				
Stade 1	5,09 (2,61)	6,19 (2,71)	ns	ns
Stade 2	50,26 (4,16)	45,27 (6,92)	T	*
Stade 3-4	22,56 (5,58)	26,19 (7,16)	ns	ns
Stade NREM	77,91 (3,05)	77,65 (5,56)	ns	ns
Stade REM	22,09 (3,05)	22,35 (5,56)	ns	ns

Mann-Whitney \underline{U}^b : hypothèse bidirectionnelle. Mann-Whitney \underline{U}^u : hypothèse unidirectionnelle.
ns: non-significatif; T : $p \leq 0,10$; *: $p < 0,05$.

4.2.2 Phénomènes d'éveils

Les phénomènes d'éveil témoignent de la qualité du sommeil et sa valeur récupératrice (voir tableau 4.2.2). Les sujets atteints du SGT présentent plus de micro-éveils en sommeil NREM que les sujets sains ($\underline{U}^u = 20,5$; $p < 0,05$). Cet indice de fragmentation du sommeil se retrouve également dans le temps total d'éveil après l'endormissement, qui montre encore une différence significative chez les enfants SGT ($\underline{U}^u = 15,0$; $p < 0,05$). Ceux-ci présentent plus de temps d'éveil après l'endormissement que les sujets sains. En outre, la stabilité du sommeil NREM tend à être moins grande chez les sujets SGT que chez les sujets sains ($\underline{U}^u = 17,0$; $p \leq 0,10$).

Par contre, on ne note aucune différence des mouvements périodiques des jambes entre les sujets SGT et leurs contrôles. Il n'y a pas d'anomalies respiratoires dans aucun des sujets de recherche.

**Tableau 4.2.2: Phénomènes d'éveil
des sujets SGT comparés aux sujets sains**

Paramètres somnographiques	Sujets	Sujets	M-W	M-W
Deuxième nuit d'enregistrement	SGT	Sains	<u>U</u> ^b	<u>U</u> ^u
Phénomènes d'éveils				
Micro-éveils (#)	122,78 (53,47)	84,44 (24,65)	T	*
Mouvement périodique (par hr.)				
Temps total	92,33 (54,49)	108,44 (60,29)	ns	ns
Avec éveil	15,00 (17,15)	19,67 (24,46)	ns	ns
Stade REM	26,11 (13,28)	38,67 (23,60)	ns	ns
Stade NREM	66,22 (43,16)	69,78 (45,90)	ns	ns
(n = 8)				
Éveil après endormissement (min)	37,45 (17,35)	22,34 (8,94)	T	*
Transitions de stades (#)	190,00 (44,30)	171,25 (20,13)	ns	ns
Stabilité du sommeil (n=8)				
Stade 1	55,63 (8,16)	51,97 (7,93)	ns	ns
Stade 2	92,56 (1,54)	92,99 (1,18)	ns	ns
Stade lent (3-4)	96,21 (0,94)	96,35 (0,92)	ns	ns
Stade REM	94,64 (1,40)	93,91 (2,42)	ns	ns
Stade NREM	93,44 (3,28)	95,39 (1,50)	ns	T

Mann-Whitney U^b: hypothèse bidirectionnelle. Mann-Whitney U^u: hypothèse unidirectionnelle.
ns: non-significatif; T : $p \leq 0,10$; *: $p < 0,05$.

5 Discussion générale

5.1 Rappel des principaux résultats

L'objectif principal de ce mémoire consiste à examiner le sommeil des enfants prépubères atteints du SGT par le biais d'un questionnaire de dépistage et des indices polysomnographiques et de le comparer à des sujets sains pairés pour l'âge et sans trouble du sommeil. L'hypothèse principale est la suivante: les enfants atteints du SGT vont présenter plus d'instabilité de leur sommeil que les sujets contrôles, en particulier dans le sommeil NREM. L'instabilité du sommeil devrait se manifester par des indices subjectifs retrouvés dans le questionnaire de dépistage ou à l'histoire développementale et parmi les indices objectifs, c'est-à-dire les mesures polysomnographiques liés à la macrostructure du sommeil et aux phénomènes d'éveil du stade NREM.

5.1.1 Psychopathologie des enfants atteints de SGT

Nous croyons que la signature neurologique des patients atteints de SGT se caractérise par la présence de tics, mais aussi par les comorbidités primaires (TOC, THADA) et les anomalies neuro-développementales. La présence de comorbidités primaires et les antécédents de troubles neuro-développementaux sont rapportés chez nos sujets SGT. Deux garçons ont un diagnostic de THADA, une fillette présente un TOC et un THADA, et enfin un garçon rapporte une lenteur d'apprentissage. Ainsi, les enfants recrutés pour cette étude pilote regroupent les caractéristiques du SGT.

Les questionnaires de dépistage des sujets SGT révèlent plus de symptômes psychopathologiques comparativement aux sujets sains. Les symptômes obsessionnels sont significativement plus élevés ($U^u = 17,5; p < 0,05$). Les symptômes dépressifs sont plus manifestes chez les sujets SGT ($U^u = 17,5; p < 0,05$). Par contre, les symptômes d'anxiété ne prédominent pas dans ces cohortes d'enfants, ce qui atteste possiblement d'une bonne capacité d'adaptation chez tous les sujets de recherche ($U = 27,5; p = ns$). Nous retenons de ces évaluations que bien qu'il existe des différences entre les deux groupes pour ce qui est du questionnaire des symptômes obsessionnels-compulsifs et du

questionnaire de dépistage de la dépression, ces cohortes restent cliniquement comparables. Nous restons prudents pour ce qui est d'éliminer totalement la contribution des comorbidités neuropsychiatriques de ces enfants à l'instabilité de leur sommeil. En effet, le faible niveau de comorbidités pourrait expliquer le faible niveau d'altérations du sommeil.

5.1.2 Mesures de la variable principale: le sommeil

Cinq sujets SGT rapportent des problèmes de sommeil durant la petite enfance: deux cas de somnambulisme, un cas d'énurésie, un cas d'insomnie complète avec hyperactivité jusqu'à l'âge de 10 mois, un cas d'hypersomnie jusqu'à l'âge de 4 ans et enfin des éveils paroxystiques nocturnes. Ainsi, plus de 50% des patients SGT rapportent des anomalies du sommeil en bas âge. Or, en dépit de ces antécédents chargés chez les sujets SGT, le questionnaire de dépistage ne révèle pas une incidence plus grande de troubles du sommeil au moment de l'enregistrement polysomnographique.

Six variables retiennent notre attention parmi les différents indices de la macrostructure et les phénomènes d'éveils. En effet, les polysomnographies des sujets SGT révèlent:

- 1) plus de temps passé en stade 2 ($\underline{U}^u = 19,0$; $p < 0,05$),
- 2) une tendance vers une réduction de l'efficacité du sommeil ($\underline{U}^u = 25,0$; $p \leq 0,10$),
- 3) plus de micro-éveils durant le sommeil NREM ($\underline{U}^u = 20,5$; $p < 0,05$),
- 4) une durée totale d'éveil après l'endormissement plus longue que leurs contrôles ($\underline{U}^u = 15,0$; $p < 0,05$),
- 5) une tendance vers un stade NREM moins stable ($\underline{U}^u = 17,0$; $p \leq 0,10$).
- 6) nous notons, par ailleurs, qu'il n'y a pas de différences significatives pour les mouvements périodiques des jambes entre les deux groupes.

Nous retenons les valeurs du test Mann-Whitney unilatéral, car nous croyons que la différence entre les deux groupes dans cette recherche expérimentale va dans un seul sens. En effet, la cohérence de ces cinq variables tend à confirmer que les enfants atteints du SGT ont un sommeil instable et moins récupérateur que les enfants sains. Cette découverte est congruente avec les troubles du sommeil recensés lors de l'évaluation

semi-structurée. En outre, ces résultats sont cohérents avec les conclusions d'études récemment publiées^{161, 162} de groupes d'enfants atteints du syndrome. Ces études rapportent une instabilité du sommeil des sujets SGT via une altération d'indices de la macrostructure et de la microstructure.

5.2 Contribution de la recherche

La principale contribution de cette recherche réside dans l'étude polysomnographique de sujets atteints du SGT, comparables pour l'âge au niveau développemental et des caractéristiques de sommeil, et l'absence de médication, comportant des données objectivant les troubles du sommeil par l'analyse de la macrostructure et de la microstructure. Au moment de l'élaboration du protocole de recherche, aucune étude publiée n'avait mis en relation le comportement du sommeil chez des enfants atteints de SGT avec les événements microstructuraux pour les comparer à des enfants sains pairés pour l'âge. Dans l'ensemble, nos résultats démontrent qu'en présence d'une faible comorbidité neuro-psychiatrique, les enfants SGT tendent à présenter une macro-structure du sommeil normale. Subjectivement, ils dorment aussi bien que les sujets sains. Cependant leur micro-structure est anormale: ils ont plus de micro-éveils et le temps d'éveil total après l'endormissement est plus long que les sujets contrôles.

Tel que rapporté dans la section sur la neurophysiologie du sommeil, l'augmentation de micro-éveils pathologiques signent une instabilité du sommeil même si le dormeur n'est pas conscient d'avoir un sommeil fragmenté. Or, les parasomnies du sommeil NREM forment une entité diagnostique comportant à la base une anomalie des processus d'éveil¹⁵¹. Les micro-éveils pathologiques en stade NREM conduisent à réveiller le dormeur dans un état dissocié regroupant des caractéristiques de sommeil mêlées aux caractéristiques d'éveil. La macrostructure de ces dormeurs est préservée alors que l'architecture du sommeil à l'échelle de la microstructure et l'analyse des micro-éveils sont anormales.

Nous croyons que nos résultats sont des indicateurs d'instabilité du sommeil NREM chez les enfants atteints du SGT. C'est à dire que ces jeunes patients, même lorsque la gravité du SGT est légère à modérée, tendent à présenter une fragmentation du sommeil à l'échelle de la microstructure, reflétant une instabilité des mécanismes du contrôle de la vigilance comparativement à des enfants du même âge en bonne santé. Cette fragilité du sommeil NREM pourrait expliquer l'émergence de parasomnies durant la petite enfance, tel que relevé à l'histoire développementale de nos patients. En outre, leur sommeil actuel, bien que subjectivement non problématique, est moins récupérateur. Cette instabilité du sommeil NREM pourrait favoriser l'hypersomnolence diurne, un trouble de l'attention avec augmentation de comportements hyperactifs, et une exacerbation de tics ou d'obsessions durant le jour. Les tics pendant le sommeil NREM sont rares, sinon difficiles à observer. La présence de tics pendant le sommeil, rapportée dans des études antérieures avec des cohortes de patients plus âgés et vraisemblablement plus gravement atteints, semble donc possiblement un épiphénomène indicateur de micro-éveils perturbateurs en NREM et d'un allègement significatif du sommeil chez ces patients. L'inverse nous apparaît improbable car nous aurions alors noté la présence de mouvements anormaux associés à l'apparition des micro-éveils perturbateurs.

L'origine de l'instabilité du sommeil chez nos enfants SGT pourrait s'expliquer, entre autres, par de l'hyperadrénergisme. Nous constatons qu'il n'y a pas, pour l'instant, de données probantes expliquant cette hypothèse dans le SGT. En fait, nous croyons que cette instabilité du sommeil s'explique davantage par le déficit de l'inhibition des boucles cortico-sous-corticales. Peu de données proposent un rôle pour les NGC dans le sommeil. Or, nous constatons que les mécanismes dopaminergiques fautifs des NGC amènent une désinhibition significative de la capacité à filtrer les stimuli non pertinents et à y répondre de façon modulée durant le jour. L'intensité de la désinhibition est fonction de la gravité de l'atteinte du SGT. Nous soupçonnons que cette anomalie des mécanismes régulateurs se répercute sur les mécanismes régulateurs de la vigilance par le biais de la désinhibition du filtre thalamique. Nous supposons qu'en dépit d'une formation réticulée ascendante intacte, le noyau réticulaire thalamique ne peut atteindre de façon continue un état d'hyperpolarisation à cause de l'hyperdopaminergisme des voies cortico-thalamiques

frontales qui transitent par les noyaux spécifiques du thalamus. Cet état de désinhibition s'oppose au seuil d'hyperpolarisation requis des voies thalamo-corticales, ce qui compromet l'endormissement. En outre, l'intensité anormale des décharges dopaminergiques des voies cortico-thalamiques prédisposent à une dépolarisation plus fréquente et ainsi expose le dormeur à un nombre plus élevé de micro-éveils perturbateurs, allongeant ainsi le temps des stades 1 et 2 et de la durée totale de l'éveil après l'endormissement. Ces facteurs contributeurs au SGT freinent l'émergence et le maintien de l'oscillation lente unifiant les neurones thalamo-corticaux. En outre, nous postulons que cette anomalie des mécanismes du contrôle de la vigilance risque d'avoir un plus grand impact sur la macrostructure du sommeil en fonction de la gravité du SGT.

Cette étude contribue à l'avancement des connaissances en démontrant que les indices de la microstructure sont des indicateurs plus fins que la macrostructure pour révéler des anomalies des systèmes de régulation du sommeil en particulier chez les enfants présentant des symptômes légers à modéré du SGT. En résumé, l'étude du sommeil est sensible comme instrument pour détecter une différence entre les groupes au niveau des mécanismes inhibiteurs/désinhibiteurs à l'origine de la physiopathologies des tics, mais également des comorbidités neuro-psychiatriques du SGT.

5.3 Limites de l'étude et recherches futures

Plusieurs facteurs limitent les conclusions de cette étude. Premièrement, le petit nombre de patients recrutés limite la généralisation des résultats à l'ensemble de la population des enfants atteints de SGT. Des études reproduisant les résultats obtenus dans celle-ci sont donc nécessaires afin de valider les résultats.

La deuxième limitation nous semble provenir de la sélection des sujets SGT. Nous avons volontairement retenu des enfants atteints du syndrome avec une gravité légère à modérée. En effet, comme nous voulions diminuer le nombre de facteurs confondants pouvant altérer le sommeil, nous avons restreint notre échantillonnage à un groupe d'enfants SGT porteurs d'un syndrome peu ou pas inconfortant. Par conséquent, ceux-ci avaient peu de comorbidités primaires, aucune comorbidité secondaire, et surtout ils

étaient exempts d'une médication avec une longue demie-vie. L'obligation de sevrer toute médication est une limitation éthique à la sélection de patients plus gravement atteints, nécessitant une médication avec une longue demie-vie.

Nous constatons qu'un échantillonnage aussi épuré rapporte tout de même des différences suggérant une instabilité du sommeil. Des enfants plus symptomatiques de leur syndrome auraient été plus difficiles à enregistrer croyons-nous compte tenu d'une instrumentation contraignante, mais auraient probablement montré davantage de différences à tous points de vue, tel que davantage de parasomnies, de micro-éveils et de mouvements involontaires nocturnes, comme des mouvements périodiques des jambes ou des tics. Nous croyons que les patients plus âgés composant la plupart des cohortes des études antérieures présentaient un syndrome plus grave puisque les tics persistaient à l'âge adulte lors des polysomnographies. Par conséquent, les conclusions de ces études pouvaient mettre en évidence plusieurs anomalies au niveau de la macrostructure du sommeil.

Troisièmement, le nombre de patients étant petit, nous croyons que les tendances statistiques reflètent une basse puissance statistique et non pas une erreur de type 1. Cela est dû en partie à la difficulté de recruter de jeunes enfants comme sujets de recherche, et en partie à cause de problèmes reliés à l'enregistrement polysomnographique et l'intégrité des données informatiques. Nous croyons que les écarts statistiques des indices de sommeil NREM pourraient s'accroître avec un échantillonnage plus grand de sujets SGT.

Finalement, nous n'avons pas de données objectives concernant la présence de tics ou de mouvements involontaires nocturnes. Les plaintes subjectives des patients au sujet de leur sommeil ne concernent pas la persistance de tics pendant la nuit. Il n'existe pas actuellement de méthode standardisée pour identifier les tics nocturnes. En outre, l'observation par les techniciens du laboratoire du sommeil des bandes vidéo n'a pas révélé de tics moteurs ou sonores durant le sommeil NREM. Il n'y avait pas d'indice de troubles respiratoires. Nous avons donc attribué la présence de micro-éveils

pathologiques, en l'absence de données probantes de mouvements répétitifs ou de troubles respiratoires, à un défaut intrinsèque des mécanismes de la vigilance.

Les résultats suggèrent plusieurs pistes de recherches futures. Premièrement au niveau clinique, cette étude montre l'importance de tenir compte de la qualité du sommeil chez les enfants atteints du SGT. En effet, ces résultats nous ont convaincu du mérite de l'utilisation de mesures fines des processus régulateurs de la vigilance et de leur application chez les patients atteints du SGT avec ou sans comorbidité.

Deuxièmement, nous croyons que des études sur l'instabilité du sommeil NREM, tel que le décompte des fuseaux de sommeil et la mesure de leur densité, l'analyse spectrale du signal EEG¹⁷⁵ ou de l'intervalle R-R du signal ECG¹⁷⁶ ou l'analyse du CAP et l'étude des mécanismes non-corticaux de l'éveil tels que l'analyse de l'oxymétrie ou du pouls, ou de la pupillométrie sur 24 heures pour mesurer le tonus sympathique et parasympathique permettraient de documenter le rôle des mécanismes du contrôle de l'éveil chez les patients de tous âges atteints du SGT.

APPENDICE A**FORMULAIRE DE CONSENTEMENT**

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT: parents
ÉTUDE QUANTIFIÉE DE LA MICROSTRUCTURE DU SOMMEIL CHEZ LES
PATIENTS ATTEINTS DU SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE

Nom du sujet: _____

Adresse du sujet: _____

Téléphone du sujet: _____

Personnes ressources à contacter pour toute information supplémentaire ou commentaires: Chercheurs: **Dr. Paul Lespérance** 514 843-2611 # 5508
Dr. Monique Desjardins 514 843-2611 # 5585

Pour tous renseignements concernant vos droits et ceux de votre enfant en tant que participant à cette étude, vous pouvez vous adresser à la responsable au traitement des plaintes du CHUM Hôpital Notre-Dame:

Mme Louise Brunelle 514 281-6000 # 6047

Ce formulaire, dont vous aurez une copie, fait partie du processus de consentement. Sa lecture devrait vous donner un bon aperçu du projet de recherche quantifiée sur le sommeil des patients atteints du Syndrome de Gilles de la Tourette, en plus de vous renseigner sur ce que votre participation et celle de votre enfant impliquent. Prenez le temps nécessaire pour lire ce document afin de bien comprendre les informations qui s'y trouvent. Si vous désirez plus d'information, sentez-vous bien libre de la demander.

NATURE ET BUT DE L'ÉTUDE

Les cliniciens et chercheurs s'occupant des patients atteints du Syndrome de Gilles de la Tourette cherchent sans cesse à améliorer le diagnostic et les traitements disponibles. Nos connaissances actuelles concernant ce syndrome nous amènent à penser qu'il s'agit d'un délai de maturation de certaines structures du cerveau liées au contrôle volontaire des mouvements, de l'expression verbale et du comportement, entre autres. Ce retard de maturation apparaît habituellement au cours de la première décade de vie. L'ensemble des symptômes vont fluctuer au cours du développement de l'enfant et plusieurs de ces symptômes, sinon la majorité, vont se résorber après l'adolescence. Par ailleurs, les cliniciens retrouvent chez beaucoup de ces patients, à des degrés variables, d'autres troubles liés au contrôle volontaire tels que l'hyperactivité, les symptômes obsessifs-compulsifs, les crises de rage et le déficit attentionnel. De plus, ce syndrome présente un risque plus élevé pour les patients atteints de développer un nombre important de comorbidités secondaires: phobie sociale, trouble d'adaptation, dépression, et dépendance aux substances pour en nommer les principales. L'importance et la variété des symptômes primaires et secondaires liés au Syndrome de Gilles de la Tourette nous apparaissent suffisantes pour poursuivre des études plus poussées afin de développer de nouvelles avenues d'intervention et de traitements.

Nous savons, de par des études centrées sur la vigilance et le sommeil et nos observations cliniques, qu'il existe une fréquence plus élevée de troubles du sommeil comparée à des

sujets contrôles, soit normaux, soit atteints d'une maladie physique chronique. Les troubles du sommeil cités dans ces études incluent: le somnambulisme, les terreurs nocturnes, les troubles de l'endormissement, les réveils précoces, l'incapacité de faire des siestes dans l'après-midi chez les jeunes patients, l'énurésie, ainsi que des éveils nocturnes fréquents. La qualité du sommeil pourrait être affectée par la persistance de tics moteurs ou vocaux durant les diverses phases de sommeil. Inversement, la fréquence et l'intensité des tics, ainsi que des troubles liés au comportement diurne seraient influencés par la qualité du sommeil.

Nous réalisons que de tels symptômes peuvent être associés à une détérioration de la qualité de vie des sujets atteints, et compromettre le développement harmonieux de la personnalité, les habiletés interpersonnelles, et le rendement académique et professionnel.

Cette étude vise à mesurer les paramètres micro-structuraux de l'architecture du sommeil chez les jeunes patients pré-pubères ayant un diagnostic de Gilles de la Tourette. En effet, peu d'études polysomnographiques aussi poussées ont été faites sur ce groupe de patients et nous croyons qu'une meilleure connaissance de la qualité du sommeil permettra éventuellement d'en observer l'impact sur la fréquence et l'intensité des symptômes diurnes associés. Une observation minutieuse et standardisée des divers stades du sommeil permettra de confirmer ou d'infirmer la présence de tics durant l'état de sommeil. Avec ces informations, nous pourrions ultimement conclure si un dépistage systématique et un traitement des troubles du sommeil chez nos patients pourraient améliorer la symptomatologie et ainsi la qualité de vie des sujets atteints du Syndrome de Gilles de la Tourette.

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE

L'étude consiste, pour commencer, en l'enregistrement quantifié des mouvements involontaires pendant une semaine à la maison à l'aide d'un actigraphe, c'est-à-dire deux bracelets légers placés au poignet et à la cheville, et capable d'enregistrer les variations et la fréquence des mouvements. Par ailleurs, vous aurez à répondre à un questionnaire visant à évaluer la présence ou non de troubles du sommeil et l'impact de ces difficultés sur les tics et autres symptômes présentés dans le comportement diurne de votre enfant, si cela n'a pas déjà été fait. Ces mesures de base seront suivies d'une étude polysomnographique nocturne à notre centre de recherche, qui inclut une nuit d'adaptation, une journée d'observation durant laquelle des tests d'attention et une entrevue avec un médecin-chercheur seront administrés, puis une nuit d'enregistrement polysomnographique. Les parents peuvent être présents en tout temps et auront la possibilité, s'ils le désirent, de dormir au centre de recherche dans une chambre adjacente à celle de leur enfant. Ces dernières 36 heures pourraient avoir lieu la fin de semaine, elles se terminent au matin de la deuxième nuit. L'entrevue comprend un recueil d'informations générales sur votre enfant (âge, sexe, niveau de scolarité, antécédents médicaux et psychiatriques, habitudes de vie, etc.). Elle pourrait également inclure un examen neurologique sommaire et une évaluation des symptômes appartenant aux sphères neurologique et psychiatrique, ainsi que l'inventaire des tics moteurs et vocaux que présente habituellement votre enfant et pour lesquels il nous a été référé. Cependant,

si vous êtes référé par votre neurologue et que cette étape a déjà été accomplie elle ne sera pas répétée. Durant la phase d'enregistrement du sommeil, il y aurait des mesures en continu de paramètres physiologiques comprenant la prise de la tension artérielle et du pouls, le rythme respiratoire, la mesure des mouvements des membres par actigraphie, l'activité encéphalographique et des mouvements oculaires par eeg (électrode placée près de l'œil) et un enregistrement sur vidéo de cette séance. Il ne s'agit pas d'une étude pharmacologique, aussi aucun médicament ne sera prescrit dans le cadre de cette étude.

RISQUES

Cette étude ne comporte aucun risque significatif pour votre santé physique ou psychologique ou celle de votre enfant. Malgré tout nos efforts pour rendre cette expérience la plus agréable possible, l'étude est exigeante en terme d'énergie et de temps : les 36 heures passées au laboratoire de sommeil et les nombreux questionnaires administrés pourraient vous sembler longs et fastidieux, à vous et votre enfant. Les questionnaires administrés comportent des questions sur l'état psychologique des membres de la famille et de votre enfant : malgré l'inconfort parfois ressenti face aux questions de cette nature, notre expérience est à l'effet, au contraire, d'un certain soulagement d'être entendu face à des problèmes souvent mal compris de tous. Néanmoins, nous resterons disponibles, pendant et après l'étude si vous ressentiez le besoin de vous confier ou tout simplement de parler.

La pose des électrodes occasionne parfois une irritation locale bénigne qui ne nécessite aucun traitement spécifique. Rarement, une réaction allergique cutanée au diachylon, malgré l'utilisation d'une marque hypoallergène, peut se produire. La plupart de temps, encore une fois, la réaction aura disparu en 48 heures. Advenant toute réaction indésirable d'importance, l'étude serait immédiatement cessée et les soins appropriés seraient prodigués dans les plus brefs délais.

BÉNÉFICES

La participation de votre enfant à cette étude pourrait avoir un impact significatif sur la qualité de vie des sujets atteints du syndrome de Gilles de la Tourette en améliorant notre compréhension de cette maladie et en nous permettant de traiter les symptômes associés de la façon la plus appropriée.

INDEMNITÉ

Vous ou votre enfant, ne recevrez pas de compensation financière pour votre participation à cette étude. Les coûts pour le stationnement et les repas pendant l'étude seront bien sûr assumés par l'équipe de recherche.

SUIVI ULTÉRIEUR

Le suivi médical ultérieur sera effectué par votre médecin traitant. Nous restons par ailleurs disponibles pour vous rencontrer suite à notre évaluation afin de répondre à vos questions ou discuter des résultats, et une rencontre formelle pourra être planifiée si vous le désirez. Les résultats de l'étude ou le fait d'accepter ou de refuser d'y participer n'influencera aucunement la qualité de vos soins médicaux actuels et futurs.

CONFIDENTIALITÉ

Les données recueillies lors de cette étude, de même que le dossier de votre enfant à la clinique des troubles du mouvement et de l'hôpital, sont traités de façon confidentielle en vertu du code d'éthique en recherche et des lois sur la confidentialité des dossiers médicaux en vigueur dans la province du Québec et qui limitent l'accès aux informations nominales d'un patient. Toutefois, les chercheurs principaux, la Direction générale de la protection de la santé (DGPS) du Canada, et le comité d'éthique de la recherche (CER) du CHUM auront le droit de consulter le dossier de votre enfant et de prendre connaissance des données nominales qui permettent de l'identifier. Les résultats de l'étude pourront être communiqués dans une revue médicale ou un congrès spécialisé sans qu'aucune information permettant l'identification des sujets n'y apparaisse. La bande vidéo ayant servi à recueillir les données dans le cadre de cette étude seront détruites à la fin de l'étude. En signant cette formule de consentement, vous autorisez les chercheurs principaux à montrer les dossiers médicaux de votre enfant à la DGPS et au CER du CHUM.

PARTICIPATION

Votre participation, et celle de votre enfant, à cette étude se fait sur une base volontaire. Votre acceptation ou votre refus de participer n'influencera d'aucune façon le type et la qualité des soins médicaux futurs de votre enfant. Si vous acceptez d'y participer, vous pourrez retirer votre consentement à tout moment sans avoir à justifier votre décision et sans préjudice à vos soins médicaux futurs ou ceux de votre enfant.

CONSENTEMENT

Ma signature apposée ci-dessous confirme que j'ai lu ou qu'on m'a lu tous les renseignements ci-dessus concernant cette étude de recherche, y compris les risques et les avantages qui en découlent. Je reconnais avoir été bien informé(e) et avoir eu suffisamment de temps pour considérer ces informations et pour demander conseil. On m'a donné l'occasion de poser des questions. Je reconnais que le langage médical et technique m'a été expliqué à ma satisfaction et que j'ai reçu des réponses satisfaisantes à mes questions. J'accepte de participer à l'étude décrite ci-dessus et j'accepte que mon enfant y participe également.

J'accepte que les données de cette étude concernant mon enfant soient traitées par ordinateur et il est entendu que tous les renseignements obtenus au cours de l'étude demeureront confidentiels et que les résultats ne seront utilisés qu'à des fins scientifiques. Je consens à la publication des résultats de cette étude en autant que les informations demeurent anonymes ou déguisées et qu'aucune identification ne puisse être faite. Il est entendu que les renseignements obtenus au cours de l'étude pourront être examinés par un représentant du comité d'éthique de la recherche ou par tout organisme gouvernemental approprié. J'ai été informé(e) que le comité d'éthique de la recherche du CHUM a approuvé ce projet de recherche.

J'ai été informé(e) que ma participation à l'étude est volontaire. Il est entendu que je peux m'en retirer et retirer mon enfant à tout moment sans que cela n'ait de conséquence défavorable sur les soins qui seront prodigués à mon enfant ultérieurement.

Toute nouvelle information qui pourrait influencer ma décision de participer à l'étude me sera communiquée par le biais de mon médecin verbalement et par le biais d'un formulaire sur lequel les nouvelles mentions ou changements ou ajouts seront indiqués.

Pour de plus amples renseignements concernant l'étude, je peux communiquer avec les chercheurs principaux ou pour tout renseignement concernant mes droits ainsi que ceux de mon enfant en tant que participant(e) à cette étude, je peux m'adresser à la responsable au traitement des plaintes de l'Hôpital Notre-Dame du CHUM, Mme Louise Brunelle, en composant le (514) 281-6000 Poste 6047.

En signant ce formulaire de consentement, je ne renonce à aucun de mes droits légaux ni ne libère le chercheur ou l'établissement où prend place cette étude de leur responsabilité professionnelle civile.

Je déclare avoir répondu de manière exacte à toutes les questions concernant les antécédents médicaux personnels et familiaux de mon enfant et je m'engage à me conformer à toutes les règles et consignes qui me seront données par le personnel de recherche.

Je recevrai une copie de ce formulaire de consentement signé.

Nom du titulaire de l'autorité parentale	Signature	Date
--	-----------	------

Je ne m'oppose pas à participer à cette étude.

Nom du sujet mineur	Signature	Date
---------------------	-----------	------

Nom du témoin	Signature	Date
---------------	-----------	------

APPENDICE B

FEUILLET D'INFORMATION À L'INTENTION DES ENFANTS

FEUILLET D'INFORMATION À L'ATTENTION DU PATIENT
SUR
L'ÉTUDE QUANTIFIÉE DE LA MICRO-STRUCTURE DU SOMMEIL
CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS
DU SYNDROME DE GILLES-DE-LA-TOURETTE.

Nom du sujet: _____

Adresse du sujet: _____

Téléphone du sujet: _____

**Personnes ressources à contacter pour toute information supplémentaire
ou commentaires:**

Chercheurs: Dr. Paul Lespérance 514 843-2611 # 5508

Dre. Monique Desjardins 514 843-2611 # 5508

**Pour tous renseignements concernant tes droits en tant que participant à
cette étude, tu peux t'adresser à la responsable du traitement des
plaintes du CHUM, Hôpital Notre-Dame:**

Mme Louise Brunelle

514 281-6000 # 6047

UNE ÉTUDE APPROFONDIE SUR TON SOMMEIL

Allo!

Nous sommes l'équipe de médecins qui travaillent avec les patients atteints du syndrome de Gilles-de-la-Tourette. Nous aimerions te proposer de participer à notre projet de recherche sur le sommeil.

Nous avons constaté que les enfants de ton âge ont quelques fois de la difficulté à bien dormir. C'est peut-être ton cas. Nous avons besoin de jeunes patients comme toi pour enregistrer les ondes que ton cerveau produit lorsque tu es endormi, à l'aide d'appareils spécialisés.

N'ai aucune crainte, il n'y a pas de danger!

Ces appareils ne font aucun mal: c'est comme prendre une photographie de ton cerveau, mais pendant toute une nuit au lieu de quelques secondes.

Nous donnons à tes parents un formulaire plus détaillé expliquant pourquoi on mesure les ondes du cerveau dans notre laboratoire du sommeil. Si cela t'intéresse voici un résumé de ce que nous nous proposons de faire.

PROCÉDURE DE L'ÉTUDE

Nous allons t'inviter avec tes parents à venir dans notre laboratoire du sommeil pour 2 nuits consécutives.

Tu arriveras au début de la soirée avec tes parents. Nous allons t'installer pour la nuit dans une pièce faite pour enregistrer le sommeil. Tes parents dormiront dans la chambre juste à côté de la tienne. Si tu veux les voir, tu n'auras qu'à les appeler.

Au cours de la journée, tu rencontreras des médecins qui s'intéressent de très près au sommeil des enfants Tourettes, Dr Lespérance et Dre Desjardins, ainsi que des membres de leur équipe. Si tu as des questions il ne faut pas hésiter à leur parler. Il y aura quelques tests écrits à faire. Puis il y aura des vidéos, si tu veux et les devoirs à faire s'il y en a. La deuxième nuit sera comme la première et toi et tes parents pourront partir le lendemain matin au lever.

Si tu changeais d'idée au cours de ces 2 nuits, il faut nous le dire. Tu pourras rentrer à la maison quand tu veux.

Es-tu d'accord?

Si ça te tente, il faut d'abord demander la permission à tes parents. Puis nous t'inviterons à visiter notre laboratoire pour te montrer comment on fait pour enregistrer le sommeil avec des ordinateurs et des petits senseurs que l'on colle sur la tête. Si tu veux participer à l'étude, alors tu pourras signer le formulaire signé par tes parents, juste au bas de la page.

Liste des Références

- ¹ Itard, J.M.G., *Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion de la préhension et de la voix*, Archives of General Medecine, 1825; 8:385-407.
- ² de la Tourette, GG, *Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie*, Archives de Neurologie, 1885; 9:19-42, 153-156.
- ³ Shapiro AK, Shapiro ES, Brunn RD, Sweet RD, *Gilles de la Tourette Syndrome*, New york; Raven Press, 1978.
- ⁴ Leckman JF, Cohen DJ, *Recent advances in Gilles de la Tourette Syndrome: Implications for clinical practice and futur research*. Psychiatric Developments, 1983; 3:301-316.
- ⁵ Leckman J.F., Bradley S.P., Pauls D.L., Cohen D.J., *Tic Disorders*, In: *Neuropsychiatry of the Basal Ganglia*, The Psychiatric Clinics of North America, 1997; 20 (4) : 839-61.
- ⁶ Barabas G, Matthews WS, Ferrari M, *Disorders of arousal in Gilles de la Tourette Syndrome*, Neurology, 1984;34:815-7.
- ⁷ Comings DE, Comings BG, *A controlled study of Tourette Syndrome VI. Early development, Sleep Problems, Allergies, and Handedness*, Am. J. of Hum. Gen. 1987;41:822-38.
- ⁸ Allen RP, Singer HS, Brown JE, Salam MM, *Sleep disorders in Tourette Syndrome: A Primary or Unrelated problem?*, Pediatric neurology, 1992;8(4):275-80.
- ⁹ Autret A, Lucas B, Henry F, Saudeau D, de Toffol B, *Influence du sommeil sur les mouvements anormaux de la veille*. Neurophysiologie Clinique, 1994 ; 24 : 218-226.
- ¹⁰ Sandyk R, Bamford CR, *Sleep Disorders in Tourette Syndrome*. International Journal of Neuroscience, 1987; 37: 59-65.
- ¹¹ Bock RD, Goldberger L, *Tonic, phasic, and cortical arousal in Gilles de la Tourette Syndrome*. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1985; 48: 535-544.
- ¹² Chervin RD, Dillon JE, Bassetti C, Ganoczy DA, Pituch KJ, *Symptoms of sleep disorders, inattention, and hyperactivity in children*. Sleep , 1997 ; 20(12) : 1185-92.
- ¹³ Pichiatti DL, England SJ, Walters AS, Willis K, Verrico T, *Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in children with attention-deficit hyperactivity disorder*. Journal of Child Neurology, 1998 ; 13(12) : 588-94.
- ¹⁴ Ali NJ, Pitson D, Stradling JR, *Sleep Disordered breathing : effects of adenotonsillectomy on behavior and psychological functioning*. European Journal of Peditry, 1996, 155 ; 56-62.
- ¹⁵ Canales JJ, Graybiel AM. *A measure of striatal function predicts motor stereotypy*. Nat Neurosci 2000; 3:377-83.
- ¹⁶ Lespérance P., Djerroud N., Diaz Anzaldua A. et col. *Restless Legs in Tourette Syndrome*, Mov Disorder 2004 Sep; 19(9):1084-7.
- ¹⁷ Rechtschaffen A, Kales A. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. Washington: United States Government Printing Office, 1968.

-
- ¹⁸ Leckman JF, *Phenomenology of tics and natural history of tic disorders*, Brain and Development 2003; 25 Suppl. 1; S24-S28.
- ¹⁹ Berardelli A, Currà A, Fabbrini G, Gilio F, Manfredi M. *Pathophysiology of tics and Tourette Syndrome*, Journal of Neurology 2003;250:781-787.
- ²⁰ Leckman JF, *Tourette's Syndrome*, Lancet 2002; 360: 1577-86.
- ²¹ Banaschewski T, Woerner W, Rothenberger A, *Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents*. Dev Med and Child Neuro 2003; 45:700-703.
- ²² Freeman RD, Fast DK, Burd L et col. *An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries*. Dev Med Child Neurol 2000; 42:436-47.
- ²³ Comings DE, Comings GB, *A control study of Tourette's syndrome; VII. Summary: a common genetic disorder causing disinhibition in the limbic system*. Am J Hum Genet 1987;41:839-866.
- ²⁴ Pauls DL, Leckman JF, Cohen DJ, *Familial relationship between Gilles de la Tourette syndrome, attention deficit disorder, learning disabilities, speech disorders and stuttering*. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1993; 32:1044-1050.
- ²⁵ Pauls DL, Leckman JF, *The inheritance of Gilles de la Tourette syndrome and associated behaviors: evidence for an autosomal dominant transmission*. New Engl J Med 1986; 315:993-997.
- ²⁶ Pauls DL, Cohen DJ, Kidd KK, Leckman JF. *Tourette syndrome and neuropsychiatric disorders: is there a genetic relationship?* Am J Hum Genet 1988;43:206-209.
- ²⁷ Pauls DL, Raymond CL, Leckman JF, Stevenson JM, *A family study of Tourette's syndrome*. Am J Hum Genet 1991; 48:154-163.
- ²⁸ Eapen V, Pauls DL, Robertson MM, *Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome – United Kingdom cohort study*. Br. J Psychiatry 1993; 162:593-596.
- ²⁹ King RA, Leckman JF et col. *Obsessive-compulsive disorder, anxiety and depression*. In: Leckman JF, Cohen DJ, eds. *Tourette's syndrome: tics, obsessions, compulsions*. New York: John Wiley and Sons, 1999, pp 43-62.
- ³⁰ Leckman J, Cohen D, *Tourette's syndrome – Tics, obsessions, compulsions: Developmental psychopathology and clinical care*. New York; John Wiley & Sons, 1999.
- ³¹ Swerdlow N, Zinner S, Farber R, Seacrist C, Hartston H. *Symptoms in obsessive-compulsive disorder and Tourette syndrome: A spectrum?* CNS Spectrums 1999;4:21-33.
- ³² Groenewegen HJ, van den Heuvel OA, Cath DC, Voorn P, Veltman DJ, *Does an imbalance between the dorsal and ventral striatopallidal systems play a role in Tourette's syndrome? A neuronal circuit approach* Brain and Development 2003; 25 Suppl. 1,S3-14.
- ³³ Palumbo D, Maughan A, Kurlan R. *Hypothesis III. Tourette syndrome is only one of several causes of a developmental basal ganglia syndrome*. Arch Neurol 1997; 54:475-83.
- ³⁴ Bruun RD, *Gilles de la Tourette's syndrome: an overview of clinical experience*. J Am Acad Child Psychiatry 1984; 23:126-33.

-
- ³⁵ Kadesjo B, Gillberg C. *Tourette's disorder: epidemiology and comorbidity in primary school children.* J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000; 39:548-55.
- ³⁶ Mason A, Banerjee S, Eapen V, Zeitlin H, Robertson MM. *The prevalence of Tourette syndrome in a mainstream school population.* Dev Med Child Neurol 1998; 40:292-296.
- ³⁷ Khalifa N, von Knorring AL. *Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population.* Dev Med and Child Neurol 2003;45:315-319.
- ³⁸ American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders.* 4th edition. Washington, D.C., 1994.
- ³⁹ Eldridge R, Sweet r, Lake CR, et col. *Gilles de la Tourette Syndrome: Clinical, genetic, psychological and biochemical aspects in 21 selected families.* Neurology 1977; 27:115-124.
- ⁴⁰ Price RA, Kidd KK, Cohen DJ, Pauls DL, Leckman JF. *A twin study of Tourette Syndrome.* Arch Gen Psychiatry 1985; 42:815-820.
- ⁴¹ Whitaker AH, Van Rossem R, Feldman JF, Schonfeld IS, et col., *Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6 years: relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities.* Arch Gen Psychiatry 1997 Vol. 54; pp 847-856.
- ⁴² Singer HS. *Current Issues in Tourette Syndrome,* Movement Disorders 2000; Vol 15, No 6,1051-1063.
- ⁴³ Diaz-Anzaldúa A, Joobar R, Rivière JB et col., *Association Between 7q3/ Markers and Tourette Syndrome,* Am J of Med Genetics 2004; 127A:17-20.
- ⁴⁴ Diaz-Anzaldúa A., Joobar R, Rivière JB et col., *Tourette Syndrome and Dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population,* Mol Psychiatry 2004;9(3):272-7.
- ⁴⁵ Singer HS, Minzer K, *Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities,* Brain and Dev 2003; Vol 25, Suppl. 1; S70-S84.
- ⁴⁶ Swedo SE, Leonard HL, Garvey M et col., *Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections PANDAS. A clinical description of the first fifty cases.* Am J Psychiatry 1998;155:281-283.
- ⁴⁷ Leckman JF, Riddle MA, *Tourette's Syndrome: When Habit-Forming Systems Form Habits of Their Own?,* Neuron 2000; Vol. 28, pp 349-354.
- ⁴⁸ Giedd JN, Rapoport JL, Garvey M, Perlmutter S, Swedo SE, *MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection,* Am J Psychiatry 2000;157:281-283.
- ⁴⁹ Peterson BS, Shang H, Bondi C, Anderson GM, Leckman JF., *A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of an antiandrogen in the treatment of Tourette's syndrome.* J Clin Psychopharmacol 1998;18:324-31.
- ⁵⁰ Chappell P, Riddle M, Anderson G, et col. *Enhanced stress responsivity of Tourette syndrome patients undergoing lumbar puncture.* Biol Psychiatry 1994;36:35-43.
- ⁵¹ Leckman JF, Goodman WK, Anderson GM. et col. *CSF biogenic amines in obsessive-compulsive disorder and Tourette's syndrome.* Neuropsychopharmacol 1995; 12:73-86.

-
- ⁵² Chappell PB, Leckman JF, Goodman WK. et col. *CSF corticotropin releasing factor is elevated in Tourette's syndrome*. Biol Psychiatry 1996; 39:776-83.
- ⁵³ Mink JW, *Basal Ganglia Dysfunction in Tourette's Syndrome: A new Hypothesis*, Pediatric Neurology 2001; 25(3):190-198.
- ⁵⁴ Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtiss G. *Wisconsin Card Sorting Test Manual*. Odessa, Fla, Psychological Assessment Resources, 1993.
- ⁵⁵ Damasio AR: *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*, Grosset/Putnam, New York, 1994.
- ⁵⁶ Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Boston, MA: Little, Brown & Co., 896; 1954.
- ⁵⁷ Graybiel AM, Canales JJ, *The neurobiology of repetitive behaviors; clues to the neurobiology of Tourette Syndrome*. Adv Neurol 2001; 85:123-31.
- ⁵⁸ Vanderwalle V., van der Linden C., Groenewegen HJ., Caemaert J., *Stereotactic treatment of Gilles de la Tourette syndrome by high frequency stimulation of thalamus*, The Lancet 1999; 353:724.
- ⁵⁹ Obeso J.A., Rothwell J.C., Marsden C.D., *Simple Tics in Gilles de la Tourette's Syndrome Are Not Prefaced by a Normal Premovement EEG Potential*, Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1981; 44 : 735-8.
- ⁶⁰ Gonce M., *Du mouvement au tic : aspects neurophysiologiques*, Revue Neurologique 1986; 142(11) : 845-50.
- ⁶¹ Karp BI, Porter s, Toro c, Hallett M, *Simple motor tics may be preceded by a premotor potential*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1996; 61(1):103-106.
- ⁶² Ziemann U., Paulus W., Rothenberger A. *Decreased motor inhibition in Tourette's disorder; evidence from transcranial magnetic stimulation*, Am J Psychiatry 1997; 154:1277-1284.
- ⁶³ Graybiel AM, Canales JJ, Capper-Loup C. *Levodopa-induced dyskinesias and dopamine-dependant stereotypies: a new hypothesis*. Trends Neurosci. 2000; 23:571-7.
- ⁶⁴ Graybiel AM, *Neurotransmitters and neuromodulators in the basal ganglia*. Trends Neurosci. 1990; 13:244-54.
- ⁶⁵ Sacks OW. *Acquired Tourettism in adult life*. Adv Neurol 1982; 35:89-92.
- ⁶⁶ Wohlfart GID, Hellberg AM. *Compulsory shouting (Benedek's klazomania) associated with oculogyric spasms in chronic epidemic encephalitis*. Acta Psychiatr Scand 1961; 36:369-77.
- ⁶⁷ Rauch SL, Baer L, Cosgrove GR, Jenike MA, *Neurosurgical treatment of Tourette's syndrome: a critical review*. Compr Psychiatry 1995; 36: 141-56.
- ⁶⁸ Krumholz A, Singer HS, Niedermeyer E, Burnite R, Harris K. *Electrophysiological studies in Tourette's syndrome*. Ann Neurol 1983; 14:638-41.
- ⁶⁹ Drake ME Jr, Hietter SA, Padamadan H, Bogner FE. *Computerized EEG frequency analysis in Gilles de la Tourette syndrome*. Clin Electroencephalogr 1991; 22:250-3.

-
- ⁷⁰ Drake ME Jr, Hietter SA, Padamadan H, Bogner FE, Andrews JM, Weate S. *Auditory evoked potentials in Gilles de la Tourette syndrome*. Clin Electroencephalogr 1992; 23:19-23.
- ⁷¹ Cohrs S, Rasch T, Altermeyer S, et col. *Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001; 70: 192-7.
- ⁷² Glaze DG, Frost JD Jr, Jankovic J. *Sleep in Gilles de la Tourette's syndrome: disorder of arousal*. Neurology 1983; 33:586-92.
- ⁷³ Silvestri R, De Domenico P, Di Rosa AE, Bramanti P, Serra S, Di Perri R. *The effect of nocturnal physiological sleep on various movement disorders*. Mov Disord 1990; 5:8-14.
- ⁷⁴ Swedlow NR, Karban B, Ploum Y, Sharp R, Geyer MA, Eastvold A. *Tactile prepuff inhibition of startle in children with Tourette's syndrome: in search of an 'fMRI-friendly' startle paradigm*. Biol Psychiatry 2001; 50:578-85.
- ⁷⁵ Johannes S, Kube C, Wieringa BM, Matske M, Munte TF. *Brain potentials and time estimation in humans*. Neurosci Lett 1997; 231:63-6.
- ⁷⁶ Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Muller-Vahl KR, Dengler R, Munte TF. *Electrophysiological measures and dual-task performance in Tourette syndrome indicate deficient divided attention mechanisms*. Eur J Neurol 2001; 8:253-60.
- ⁷⁷ Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Muller-Vahl KR, Dengler R, Munte TF. *Excessive action monitoring in Tourette syndrome*. J Neurol 2002; 249:961-6.
- ⁷⁸ Oades RD, Dittmann-Balcar A, Schepker R, Eggers C, Zerbin D. *Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with attention-deficit or Tourette/tic symptoms*. Biol Psychol 1996; 43:163-85.
- ⁷⁹ van Woerkom TC, Roos RA, van Dijk JG. *Altered attentional processing of background stimuli in Gilles de la Tourette syndrome: a study in auditory event-related potentials evoked in an oddball paradigm*. Acta Neurol Scand 1994; 90:116-23.
- ⁸⁰ Richardson EP Jr. *Neuropathological studies of Tourette syndrome*. Adv Neurol 1982; 35:83-7.
- ⁸¹ Baxter LR. *Brain imaging as a tool in establishing a theory of brain pathology in obsessive compulsive disorder*. J Clin Psychiatry 1990; 51(Suppl):22-5.
- ⁸² Baxter LR Jr, Schwartz JM, Guze BH, Bergman K, Szuba MP. *Pet imaging in obsessive compulsive disorder with and without depression*. J Clin Psychiatry 1990; 51(Suppl): 61-9.
- ⁸³ Stoetter B, Braun AR, Randolph C, et col. *Functional neuroanatomy of Tourette syndrome. Limbic-motor interactions studied with FDG PET*. Adv Neurol 1992; 58:213-26.
- ⁸⁴ Jeffries KJ, Schooler C, Schoenback C, Herscovitch P, Chase TN, Braun AR. *The functional neuroanatomy of Tourette syndrome: an FDG PET study, III. Functional coupling of regional cerebral metabolic rates*. Neuropsychopharmacology 2002; 27:92-104.
- ⁸⁵ Hall M CD, Shields J, et col. *Brain perfusion imaging patterns with ^{99m}Tc-HMPAO/SPECT in patients with Gilles de la Tourette's syndrome – short report* In: Nuclear Medicine: The State of the Art of Nuclear Medicine in Europe. Stuttgart: Schattauer, 1991. p.243-45.
- ⁸⁶ Diler RS, Reyhanli M, Toros F, Kibar M, Avci A. *Tc^{99m}-ECD SPECT brain imaging in children with Tourette's syndrome*. Yonser Med J 2002; 43:403-10.

-
- ⁸⁷ Stern E, Silbersweig DA, Chee KY, et col. *A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome*. Arch Gen Psychiatry 2000; 57:741-8.
- ⁸⁸ Peterson B, Riddle MA, Cohen DJ, et col. *Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images*. Neurology 1993; 43:941-9.
- ⁸⁹ Hyde TM, Stacey ME, Coppola R, Handel SF, Rickler KC, Weinberger DR. *Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins*. Neurology 1995; 45:1176-82.
- ⁹⁰ Singer HS, Reiss AL, Brown JE, et col. *Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome*. Neurology 1993; 43:950-6.
- ⁹¹ Moriarty J, Varma AR, Stevens J, Fish M, Trimble MR, Robertson MM. *A volumetric MRI study of Gilles de la Tourette's syndrome*. Neurology 1997; 49:410-5.
- ⁹² Fredericksen KA, Cutting LE, Kates WR, et col. *Disproportionate increases of white matter in right frontal lobe in Tourette syndrome*. Neurology 2002; 58:85-9.
- ⁹³ Kates WR, Frederikse M, Mostofsky SH, et col. *MRI parcellation of the frontal lobe in boys with attention deficit hyperactivity disorder or Tourette syndrome*. Psychiatry Res 2002; 116:63-81.
- ⁹⁴ Stern E, Silbersweig DA, Chee KY, Holmes A, Robertson MM, Trimble M, Frith CD, Frackowiak RS, Dolan RJ. *A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome*. Arch Gen Psychiatry. 1998, 2000; 57:741-748.
- ⁹⁵ Albin RL, Koeppe RA, Bohnen NI, et col. *Increased ventral striatal monoaminergic innervation in Tourette syndrome*. Neurology, 2003; 61(3):310-5.
- ⁹⁶ Cheon KA, Ryu YH, Namkoong K, Kim CH, Kim JJ, Lee JD. *Dopamine transporter density of the basal ganglia assessed with [123I]IPT SPECT in drug-naïve children with Tourette's disorder*. Psychiatry Res, 2004; 130(1):85-95.
- ⁹⁷ Serra-Mestres J, Ring HA, Costa DC, et col. *Dopamine transporter binding in Gilles de la Tourette syndrome: a [123I]FP-1CT/SPECT study*. Acta Psychiatr Scand. 2004, 109(2): 140-6.
- ⁹⁸ Singer HS, Szymanski DO, Giuliano, MSN, et col. *Elevated Intrasympaptic Dopamine Release in Tourette's syndrome Measured by PET*. Am J Psychiatry. 2002; 159:1329-1336.
- ⁹⁹ Erenberg G, Cruses RP, Rothner AD. *Gilles de la Tourette's syndrome: effects of stimulants drugs*. Neurology 1985; 35:1346-1348.
- ¹⁰⁰ Price RA, Leckman JF, Pauls DL, Cohen DJ, Kidd KK. *Gilles de la Tourette syndrome: tics and central nervous system stimulants in twins and nontwins*. Neurology 1986; 36:232-237.
- ¹⁰¹ Singer HS, Rabins P, Tune LE, Coyle JT. *Serum haloperidol levels in Gilles de la Tourette syndrome*. Biol Psychiatry, 1981; 16:79-84.
- ¹⁰² Pavlov, IP, *Lectures on Conditioned Reflexes.*, International Publishers, New York, 1928.
- ¹⁰³ Berger H, *Ueber das Elektroenkephalogramm des Menschen*. J. Psychol. Neurol., 1930, 40: 160-179.
- ¹⁰⁴ Bremer F, *Cerveau "isolé" et physiologie du sommeil*. C.R. Soc. Biol. (Paris), 1935, 118:1235-1241.

-
- ¹⁰⁵ Dempsey EW, Morison RS, et Morison BR, *Some afferent diencephalic pathways related to cortical potentials in the cat*. Am. J. Physiol., 1941, 131:718-731.
- ¹⁰⁶ Moruzzi G, *The sleep-waking cycle*. Ergeb. Physiol., 1972, 64:1-165.
- ¹⁰⁷ Moruzzi G, Magoun, HW. *Brain stem reticular formation and activation of the EEG...* EEG Clin. Neurophysiol., 1949, 1:455-473.
- ¹⁰⁸ Hobson, AJ, *Toward a cellular neurophysiology of the reticular function: conceptual and methodological milestones*. In: A.J. Hobson and A.B. Brazier (Eds) *The Reticular Formation Revisited*. Raven Press, New York, 1978: 7-29.
- ¹⁰⁹ Jones BE, *Basic Mechanisms of Sleep-Wake States* In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, Elsevier Saunders, 4th Ed. 2005:136-153.
- ¹¹⁰ Steriade M, *Coherent oscillation and short-term plasticity in corticothalamic networks*. Trends Neurosci, 1999, 22:337-345.
- ¹¹¹ Steriade M, *Brain Electrical Activity and Sensory Processing during Waking and Sleep States* In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (Eds). *Principles and Practice of Sleep Medicine*, Elsevier Saunders, 4th Ed. 2005:101-117.
- ¹¹² Steriade M, et Llinas R, *The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay*. Physiol. Rev., 1988, 68: 649-742.
- ¹¹³ Steriade M. et McCarthy RW., *Brainstem Control of Wakefulness and Sleep*. Plenum Press, New York, 1990.
- ¹¹⁴ Steriade M, Gloor P, Llinas RR, Lopes da Silva FH, et Mesulam MM, *Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities*. Report of IFCN Committee on Basic mechanisms. EEG Clin. Neurophysiol., 1990, 76: 481-508.
- ¹¹⁵ Maquet P, Péters JM, Aerts J, Delfiore G, Degueldre C, Luxen A, et Frank G, *Functional neuroanatomy of human rapid eye movement sleep and dreaming*. Nature, 1996, 383: 163-166.
- ¹¹⁶ Braun AR, Balkin TJ, Wesensten NJ, Gwadry F, Carson RE, Varga M, Baldwin P, Belenky G et Herscovitch P, *Dissociated Pattern of activity in visual cortices and their projections during human rapid eye movement sleep*. Science, 1998, 279: 91-95.
- ¹¹⁷ McCarley RW, et Hobson JA, *Neuronal excitability modulation over the sleep cycle: a structural and mathematical model*. Science, 1975, 189:58-60.
- ¹¹⁸ Terzano MG, Parrino L, Garofalo PG, Durisotti C, et Filati-Roso C, *Activation of partial seizures with motor signs during cyclic alternating pattern in human sleep.*, Epilepsy Res., 1991a, 10: 166-173.
- ¹¹⁹ Halász P, *Hierarchy of micro-arousals and the microstructure of sleep*. Neurophysiol. Clin., 1998, 28: 461-475.
- ¹²⁰ Halász P, Terzano M, Parrino L, Bódizs R, *The nature of arousal in sleep*. J. Sleep Res., 2004, 13: 1-23.
- ¹²¹ Carley DW, Applebaum R, Basner RC, Önal E, et Lopata M, *Respiratory and arousal responses to acoustic stimulation*. Chest, 1997, 112: 1567-1571.
- ¹²² Winkelman JW, *The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep*. Sleep. 1999, 22: 575-580.

-
- ¹²³ Terzano MG, et Parrino L, *Clinical applications of cyclic alternating pattern*. *Physiol. Behav.*, 1993a, 54: 807-813.
- ¹²⁴ Halász P, Kundra O, Rajna P, Pal I et Varga M, *Micro-arousals during nocturnal sleep*. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.*, 1979, 54: 1-12.
- ¹²⁵ Schieber JP, Muzet A et Ferrière PJR, *Les phases d'activation transitoire spontanées au cours du sommeil normal chez l'homme*. *Arch. Sci. Physiol.* 1971, 25: 443-465.
- ¹²⁶ Ferrillo F., Gabarra M., Nobili L., Parrino L., Schiavi G., Stubinski B., et Terzano MG., *Comparison between visual scoring of cyclic alternating pattern (CAP) and computerized assessment of slow EEG oscillations in the transition from light to deep non-REM sleep*. *J. Clin. Neurophysiol.*, 1997, 14: 210-216.
- ¹²⁷ Halász P., *The role of nonspecific phasic activation in the sleep regulation and in the mechanism of generalised epilepsy with spike-wave pattern*. Academic doctoral thesis, Semmelweis University, Budapest, 1982.
- ¹²⁸ Terzano MG., Parrino L., Boselli M., Smerieri A. et Spaggiari MC., *CAP components and EEG synchronization in the first three sleep cycles*. *Clin. Neurophysiol.*, 2000, 111: 283-290.
- ¹²⁹ De Carli F, Nobili L, Beelke M, Watanabe T, Smerieri A, Parrino L, Terzano MG, et Ferrillo F, *Quantitative analysis of sleep EEG microstructure in the time-frequency domain*. *Brain Res. Bull.* (in press).
- ¹³⁰ Halász P, *Arousals without awakening-dynamic aspect of sleep*. *Physiol. Behav.*, 1993, 54: 795-802.
- ¹³¹ Halász P et Ujszászi J, *Spectral features of evoked micro-arousals*. In: M.G. Terzano (ed.) *Phasic Events and Dynamic Organisation of Sleep*. Raven Press, New York, 1991: 85-100.
- ¹³² Roth M, Shaw J et Green J, *The form, voltage distribution and physiological significance of the K-complex*. *EEG Clin. Neurophysiol.*, 1956, 8: 385-402.
- ¹³³ Ferini-Strambi L, Bianchi A, Zucconi M, Oldani A, Castronovo V, et Smirne S, *The impact of cyclic alternating pattern on heart rate variability during sleep in healthy young adults*. *Clin. Neurophysiol.*, 2000, 111: 99-101.
- ¹³⁴ Ferri R., Parrino L., Smerieri A., Terzano MG., Elia M., Musumeci SA., et Pettinato S., *Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep*. *J. Sleep Res.*, 2000, 9: 13-18.
- ¹³⁵ Sforza E, Jouny C, et Ibanez V, *Cardiac activation during arousal in humans: further evidence for hierarchy in the arousal response*. *Clin. Neurophysiol.*, 2000a, 23: A156.
- ¹³⁶ Boselli M., Parrino L., Smerieri A. et Terzano MG., *Effect of age on EEG arousals in normal sleep*. *Sleep*, 1998, 21: 351-357.
- ¹³⁷ Bonnet, MH., Arand DL., *The distribution of arousals in normal sleep*. APSS 11th Annual Meeting. Abstr. Book, 1997b: 557.
- ¹³⁸ Ehrhart J. et Muzet A., *Fréquence et durée des phases d'activation transitoire au cours du sommeil normal chez l'homme*. *Arch. Scr. Physiol.*, 1974, 28: 213-260.
- ¹³⁹ Poyares D., Guilleminault C., Rosa A., Ohayon M., et Koester U., *Arousal EEG spectral power and pulse transit time in UARS and Mild OSAS subjects*. *Clin. Neurophysiol.*, 2002, 113: 1598-1606.

-
- ¹⁴⁰ Bonnet MH., *Cumulative effects of sleep disruption on performance, sleep and mood*. Sleep, 1985, 8: 11-19.
- ¹⁴¹ Bonnet MH., *Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness*. Physiol. Behav., 1986, 37: 915-919.
- ¹⁴² Stepanski E., Lamphere J., Roehrs T., Zorick F. et Roth T., *Experimental sleep fragmentation and sleepiness in normal subjects*. Int. J. Neurosci., 1987, 33: 207-214.
- ¹⁴³ Paiva T., Arriaga F., Rosa A., et Leitao JN., *Sleep phasic events in dysthymic patients: a comparative study with normal controls*. Physiol. Behav., 1993, 54: 819-824.
- ¹⁴⁴ Terzano MG., et Parrino L., *Evaluation of EEG cyclic alternating pattern during sleep in insomniacs and controls under placebo and acute treatment with zolpidem*. Sleep, 1992, 15: 64-70.
- ¹⁴⁵ Martin SE., Wraith PK., Dreary JJ., et Douglas NH., *The effect of nonvisible sleep fragmentation on daytime function*. Am. J. Resp. Crit. Care Med., 1997b, 155: 1596-1601.
- ¹⁴⁶ Terzano MG., Parrino L., *Functional relationship between macro- and microstructure*. In: MG. Terzano, P. Halász and AC. Declerck (Eds) Phasic Events and Dynamic Organization of Sleep. Raven Press, New York, 1991: 101-119.
- ¹⁴⁷ Terzano MG., Parrino L., Fioriti G., Orofiamma B., et Depoortere H., *Modifications of sleep structure induced by increasing levels of acoustic perturbation in normal subjects*. EEG Clin. Neurophysiol., 1990, 76: 29-38.
- ¹⁴⁸ Mahowald MW., Cramer Bornemann MA., *NREM Sleep – Arousal Parasomnias* In: Kryger MH., Roth T. and Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine.. Fourth Edition. Elsevier Saunders. 2005. pp 889-896.
- ¹⁴⁹ Halász P., Pál I. et Rajna P., *K-complex formation of the EEG in sleep: a survey and new examinations*. Acta Physiol. Acad. Scie. Hung., 1985, 65: 3-35.
- ¹⁵⁰ Zucconi M., Oldani A., Ferini-Strambi L., Calori G., Castronovo C., and Smirne S., *EEG arousal pattern in habitual snorers with and without obstructive sleep apnea (OSA)*. J. Sleep res., 1995b, 4: 107-112.
- ¹⁵¹ Zucconi N, Ikeda A, Ferini-Strambi L., and Smirne A., *Arousal fluctuations in non-rapid eye movement parasomnias: the role of arousal instability*. J. Clin. Neurophysiol., 1995a, 12: 147-154.
- ¹⁵² Penzel T, Conradt R, *Computer based sleep recording and analysis*. Sleep Medicine Reviews, 2000; 4 (2): 131-148.
- ¹⁵³ Silvestri R, Raffaele M, De Dominic P, *Sleep Features in Tourette's Syndrome, Neuroacanthocytosis and Huntington's Chorea*. Neurophysiologie Clinique, 1995; 25(2): 66-77.
- ¹⁵⁴ Zarcone V, Thorpe B, Dement W, *Sleep Parameters in two patients with Gilles de la Tourette Syndrome*. Sleep Res, 1972;1: 155.
- ¹⁵⁵ Jankovic J, Rohaidy H, *Motor, behavioral, and pharmacological findings in Tourette's patients*, Canadian Journal of Neuroscience, 1987; 14:541-46.

-
- ¹⁵⁶ Moeller AA, Krieg JC, *Sleep EEG in Gilles de la Tourette's Syndrome*. Journal of Neurology, 1992 ; 239(2) : 113.
- ¹⁵⁷ Mendelson WB, Caine ED, Goyer P, Ebert M, Gillin C, *Sleep in Gilles de la Tourette Syndrome*, Biological Psychiatry, 1980; Vol 15 (No 2).
- ¹⁵⁸ Hashimoto T, Endo S, Fukuda K, Hiura K, Kawano N, Suzue J, Kokawa T, Miyao M, *Increased Body Movements during Sleep in Gilles de la Tourette Syndrome*. Brain Dev, 1981 ; 3 : 31-50.
- ¹⁵⁹ Glaze DG, Frost JD, Jankovic J, *Sleep in Gilles de la Tourette Syndrome: a disorder of arousal*. Neurology, 1983; 33:586-92.
- ¹⁶⁰ Voderholzer U, Müller N, Haag C, Riemann D, Straube A, *Periodic limb movements during sleep are frequent finding in patients with Gilles de la Tourette Syndrome*. Journal of Neurology, 1997; 244 (8): 521-6.
- ¹⁶¹ Cohrs S, Rasch T, Altmeyer S et coll. *Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients with Tourette's syndrome*. J Neurol. Neurosurg Psychiatry 2001;70:192-197.
- ¹⁶² Kostanecka-Endress T, Banaschewski T, Kinkelbur J et coll. *Disturbed sleep in children with Tourette syndrome, A polysomnographic study*. J of Psychosomatic Research 2003; 55:23-29.
- ¹⁶³ Ehrenberg G, Letter to the Editor: *Sleep disorders in Gilles de la Tourette Syndrome*. Neurology, 1985; 35:1397.
- ¹⁶⁴ Kovacevic-Ristanovic R, Goetz CC, Tanner CT, Gilley D, *Gilles de la Tourette's Syndrome and Sleep*. Neurology, 1987 ; 37(suppl 1) : 358.
- ¹⁶⁵ Drake ME Jr, Hietter SA, Bogner JE, Andrews JM, *Cassette EEG Sleep Recordings in Gilles de la Tourette Syndrome*. Clinical Electroencephalography, 1992; 23 (3): 142-6.
- ¹⁶⁶ Silvestri R, De Domenico P, DiRosa AE, Bramanti P, Serra S, DiPerri R, *The Effect of Nocturnal Physiological Sleep on Various Movement Disorders*. Movement Disorders, 1990 ; 5(1) :8-14.
- ¹⁶⁷ Fish DR, Sawyers D, Allen PJ, Blackie JD, Lees AJ, Marsden D, *The effect of Sleep on the Dyskinetic Movements of Parkinson's Disease, Gilles de la Tourette Syndrome, Huntington's Disease, and Torsion Dystonia*. Archives of Neurology, 1991 ; 48 : 210-214.
- ¹⁶⁸ Weitzmann ED, Pollack CP, *Effects of flurazepam on sleep and growth hormone release during sleep in healthy subjects*. Sleep, 1982 ; 5(4) : 343-9.
- ¹⁶⁹ Silvestri R, Raffaele M, De Dominicco P, *Sleep Features in Tourette's Syndrome, Neuroacanthocytosis and Huntington's Chorea*. Neurophysiologie Clinique, 1995, 25(2) : 66-77.
- ¹⁷⁰ Müller N, Voderholzer U, Kurtz G, Straube A, *Tourette's Syndrome associated with Restless Legs Syndrome and Akathisia in a family*. ACTA Neurol. Scand., 1994; 89 :429-32.
- ¹⁷¹ Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. *The Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*. I. Development, use, and reliability. Arch Gen Psychiatry 1989; 46:1006-1011.
- ¹⁷² Adapté du Child Depression Inventory, Kovacs M., PhD, ©1991, 1992, Multi-Health Systems.
- ¹⁷³ Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., Steer, R.A. *An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties*. J. Consult. Clin. Psychol. 1988; 56, 893-897.

¹⁷⁴ Cook J, Burd L, *Preliminary Report on Construction and Validation of a Pediatric Sleep Disturbance Questionnaire*, Perceptual and Motor Skills, 1990; 70: 259-267.

¹⁷⁵ Ferri, B., Bruni O., Miano S., Plazzi G., Terzano MG., *All-night EEG power spectral analysis of the cyclic alternating pattern components in young adult subjects*, Clin Neurophysiol. 2005; 116(10): 2429-40.

¹⁷⁶ Buseck P., Vankova J., Opavsky J., Salinger J., Newsimulova S., *Spectral analysis of the heart rate variability in sleep*, Physiol Res. 2005; 54(4): 369-76.